

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-505880

(43) 公表日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 221/20		7019-4C	
A 6 1 K 31/445	AAH	9454-4C	
	ABE		
	ACD		
	ACP		

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全136頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-517241
(86) (22) 出願日	平成6年(1994)1月25日
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)7月28日
(86) 国際出願番号	PCT/US94/00819
(87) 国際公開番号	WO94/17045
(87) 国際公開日	平成6年(1994)8月4日
(31) 優先権主張番号	010, 233
(32) 優先日	1993年1月28日
(33) 優先権主張国	米国 (US)

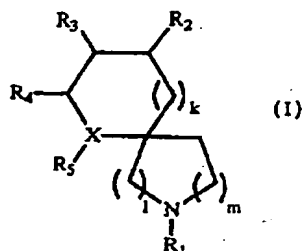
(71) 出願人	メルク エンド カンパニー インコーポ レーテッド アメリカ合衆国、ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカー ン アヴェニュー 126
(72) 発明者	ヘール, ジェフリー・ジェイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07090, ウェストフィールド, ヘイゼル・ アベニュー・233
(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タキキニン受容体拮抗薬としてのスピロ置換アザ環式化合物

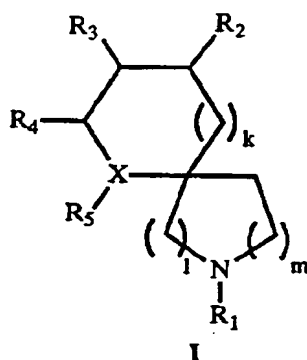
(57) 【要約】

炎症性疾患、疼痛又は偏頭痛、嘔吐及び喘息の治療に有用なタキキニン受容体拮抗剤である式 (I) のスピロ置換単環式化合物を開示する。特に式 (I) の化合物がニューロキニン拮抗剤であることを示す。



## 【特許請求の範囲】

## 1. 式 I :



〔式中、上記に明示されている窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド( $N^+O^-$ )として存在してもよく；

k は0、1又は2であり；

l 及びmはそれぞれ独立に0、1、2、3、4又は5であり、但し、 $l+m$ は1、2、3、4又は5に等しく；

$R^1$ は、

(1) 水素、

(2) 直鎖若しくは分枝鎖 $C_{1-8}$ アルキル、直鎖若しくは分枝鎖 $C_{2-8}$ アルケニル又は直鎖若しくは分枝鎖 $C_2$

- $_8$ アルキニル〔ここで、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル若しくは $C_{2-8}$ アルキニルは任意に、モノ、二、三若しくは四置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) Br、Cl、I 及びFから選択されるハロゲン、

(e) トリフルオロメチル、

(f) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル〔ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

- (2) ヒドロキシ、
- (3) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル、
- (7) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>' 及び R<sub>7</sub>は独立に：

(a) 水素、

(b) C<sub>1-6</sub>アルキル又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル (ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキシ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチルから選択される)、

(c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル (ここで、置換基は独立に、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン、
- (5) トリフルオロメチルから選択される)、

(d) C<sub>1-3</sub>アルキルオキシから選択されるか、又は

R<sub>6</sub>' は上記の定義の通りであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換される (ここで、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチルから選択される)、
- (8)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10)  $-NR_6S(O)_jR_7$  (ここで  $j$  は1又は2である)、
- (11)  $-CONR_6R_7$ 、
- (12)  $-COR_6$ 、
- (13)  $-CO_2R_6$ 、
- (14)  $-OR_6$ 、
- (15)  $-S(O)_{k'}R_6$  (ここで、 $k'$  は0、1又は2である)、
- (16) ヘテロアリアル (ここで、ヘテロアリアルは、
  - (1) ベンズイミダゾリル、
  - (2) ベンゾフラニル、
  - (3) ベンゾオキサゾリル、
  - (4) フラニル、
  - (5) イミダゾリル、
  - (6) インドリル、
  - (7) イソオキサゾリル、
  - (8) イソチアゾリル、
  - (9) オキサジアゾリル、
  - (10) オキサゾリル、
  - (11) ピラジニル、
  - (12) ピラゾリル、
  - (13) ピリジリル、

- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、及び
- (21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

から選択される)

から選択される]、

(g)  $-NR_6R_7$ 、

(h)  $-NR_6COR_7$ 、

(i)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(j)  $-NR_6CONHR_7$ 、

(k)  $-NR_6S(O)_jR_7$ 、

(l)  $-CONR_6R_7$ 、

(m)  $-COR_6$ 、

(n)  $-CO_2R_6$ 、

(o)  $-OR_6$ 、

(p)  $-S(O)_kR_6$ 、

(q) ヘテロアリール (ここでヘテロアリールは、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、

- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、
- (21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキソ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル  
から選択される)

から選択される]

からなる群から選択され;

上記R<sub>1-2</sub> (g) で定義された窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド(N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>)として存在してもよく;

Xは炭素であり; 且つ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は独立に、

(1) 水素;

(2) ヒドロキシ;

(3) オキシ; 及び

(4) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>又は-NR<sub>6</sub>C(O)-NR<sub>6</sub>'R<sub>7</sub> [式中、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよい]

からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は結合してアリール又はヘテロアリール環 [ここで、アリール又はヘテロアリール環は、

(1) ベンズイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソオキサゾリル、

- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) フェニル、
- (12) ピラジニル、
- (13) ピラゾリル、
- (14) ピリジル、
- (15) ピリミジル、
- (16) ピロリル、
- (17) キノリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群から選択され、アリール又はヘテロアリール基は、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は：

- (a) 水素、
- (b) 分枝若しくは非分枝、未置換又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル（ここで、置換基は独立に、水素及びヒドロキシから選択される）、
- (c) ヒドロキシ、
- (d) オキソ、
- (e)  $OR_6$ （ここで  $R_6$  は上記定義の通りである）、
- (f) ハロゲン、
- (g) トリフルオロメチル、
- (h) ニトロ、
- (i) シアノ、
- (j)  $NHR_6$ 、
- (k)  $NR_6R_7$ 、



(l)  $\text{NHCOR}_6$ 、

(m)  $\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、

(n)  $\text{NHCO}_2\text{R}_6$ 、

(o)  $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、

(p)  $\text{NHS}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、

(q)  $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_j\text{R}_7$ 、

(r)  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(s)  $\text{COR}_6$ 、

(t)  $\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(u)  $\text{S}(\text{O})_{k'}\text{R}_6$ 、

(v) ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは、

(a) ベンズイミダゾリル、

(b) ベンゾフラニル、

(c) ベンゾオキサゾリル、

(d) フラニル、

(e) イミダゾリル、

(f) インドリル、

(g) イソオキサゾリル、

(h) イソチアゾリル、

(i) オキサジアゾリル、

(j) オキサゾリル、

(k) ピラジニル、

(l) ピラゾリル、

(m) ピリジル、

(n) ピリミジル、

(o) ピロリル、

(p) キノリル、

- (q) テトラゾリル、
- (r) チアジアゾリル、
- (s) チアゾリル、
- (t) チエニル、
- (u) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) 分枝若しくは非分枝、未置換又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル (ここで、置換基は水素及びヒドロキシから選択される)、

- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキシ、
- (5)  $OR_6$ 、
- (6) ハロゲン、
- (7) トリフルオロメチル、
- (8) ニトロ、

- (9) シアノ、
- (10)  $NHR_6$ 、
- (11)  $NR_6R_7$ 、
- (12)  $NHCO_2R_6$ 、
- (13)  $NR_6CO_2R_7$ 、
- (14)  $NHCO_2R_6$ 、
- (15)  $NR_6CO_2R_7$ 、
- (16)  $NHS(O)_jR_6$ 、
- (17)  $NR_6S(O)_jR_7$ 、
- (18)  $CONR_6R_7$ 、
- (19)  $COR_6$ 、
- (20)  $CO_2R_6$ 、
- (21)  $S(O)_kR_6$ 、及び

## (22) フェニル

から選択される)

から選択される] を形成するか、又は

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記定義の通りであり、 $X-R_5$  は酸素又は  $S-(O)_i$  (ここで、 $i$  は 0、1 若しくは 2 である) である] を有する化合物又は医薬上許容可能なその塩。

2.  $k$  は 0、1 又は 2 であり;

$l+m$  は 2、3 又は 4 に等しく;

$R^1$  は、モノ、二、三若しくは四置換された  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  若しくは  $C_6$  直鎖又は分枝鎖アルキルからなる群から選択され、置換基は独立に、

(a) オキソ、

(b) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3)  $C_{1-3}$  アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル、

(7)  $-NR_6COR_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$  は独立に、

(a) 水素、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル (ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキソ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

から選択される)、

(c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル(ここで、置換基は独立に、

(1) ヒドロキシ、

(2)  $C_{1-3}$ アルキル、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、

(5) トリフルオロメチル

から選択される)、又は

(d)  $C_{1-3}$ アルキルオキシ

から選択されるか、又は

$R_6'$  は上記に定義の通りであり、 $R_6$ 及び $R_7$ は互いに結合して、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテ

ロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]、

(8)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(9)  $-NR_6CONHR_7$ 、

(10)  $-NR_6S(O)_jR_7$  (ここで、 $j$ は1又は2である)、

(11)  $-CONR_6R_7$ 、

(12)  $-COR_6$ 、

(13)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(14)  $-\text{OR}_6$ 、

(15)  $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}_6$ 、

(16) ヘテロアリール [ここで、ヘテロアリールは、

(a) ピラジニル、

(b) ピラゾリル、

(c) ピリジル、

(d) ピリミジル、及び

(e) チエニル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]

から選択される]、

(c)  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

(d)  $-\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、

(e)  $-\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、

(f)  $-\text{NR}_6\text{CONHR}_7$ 、

(g)  $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(h)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(i)  $-\text{OR}_6$ 、

(j) ヘテロアリール [ここで、ヘテロアリールは、

(1) ベンズイミダゾリル、

- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) イソチアゾリル、
- (5) オキサジアゾリル、
- (6) オキサゾリル、
- (7) ピラジニル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) ピリジル、
- (10) ピロリル、
- (11) テトラゾリル、
- (12) チアジアゾリル、
- (13) チアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $SCH_3$ 、 $NR_6COR_7$ 、 $CONR_6R_7$ 及び $NR_6R_7$ から選択される]から選択され；

上記の2 (c) 又は以下の3 (b) 若しくは4 (b) に定義の窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよく；

Xは炭素であり；且つ

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は独立に、

- (1) 水素；
  - (2) ヒドロキシ；
  - (3) オキソ；及び
  - (4)  $-NR_6R_7$  又は  $-NR_6C(O)-NR_6'R_7$  [式中、 $-NR_6R_7$ の窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよい]
- からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は独立に、

(1) 水素；

(2) ヒドロキシ；

(3) オキシ；

(4) 又は結合して、

(1) ベンズイミダゾリル、

(2) イミダゾリル、

(3) イソオキサゾリル、

(4) イソチアゾリル、

(5) オキサジアゾリル、

(6) オキサゾリル、

(7) ピラジニル、

(8) ピラゾリル、

(9) ピリジル、

(10) ピロリル、

(11) テトラゾリル、

(12) チアジアゾリル、

(13) チアゾリル、

(14) トリアゾリル、及び

(19) フェニル

からなる群から選択される環〔該環はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に

(a) C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル、

(b) ハロゲン、

(c) トリフルオロメチル、

- (d)  $C_{1-6}$ アルコキシ、
- (e)  $-NR_6R_7$ 、
- (f)  $-NR_6COR_7$ 、
- (g)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (h)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (i)  $-NHS(O)_jR_6$  (ここで  $j$  は 0、1 又は 2 である)、
- (j)  $-S(O)_kR_6$

から選択される) を形成する

からなる群から選択されるか、又は

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記に定義の通りであり、 $X-R_5$  は酸素である、請求項 1 に記載の化合物。

3.  $k$  は 0 又は 1 であり；

$1+m$  は 2、3 又は 4 に等しく；

$R_1$  は、モノ、二若しくは三置換  $C_{2-6}$  直鎖若しくは分枝鎖アルキルであり、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される]、

(b)  $-NR_6R_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$  は独立に、

- (1) 水素、
- (2) 未置換又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$ アルキル (ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから



選択される)、

(3) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル又はナフチル(ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから選択される)

から選択される]、

(c)  $-NR_6COR_7$ ,

(d)  $-NR_6CO_2R_7$ ,

(e)  $-NR_6CONHR_7$

から選択され;

Xは炭素であり;

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は独立に、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキソ、及び

(4)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)-NR_6'R_7$ からなる群から選択されるか、又は

$R_2$ と $R_3$ 若しくは $R_3$ と $R_4$ は、一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は、

$R_2$ と $R_3$ 、若しくは $R_3$ と $R_4$ 、若しくは $R_4$ と $R_5$ は結合してアリール又はヘテロアリール環[該環は、

(1) フラニル、

(2) オキサゾリル、

(3) フェニル、

(4) ピリジル、及び

(5) チエニル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a) ハロゲン、
- (b) トリフルオロメチル、
- (c)  $C_{1-6}$ アルコキシ、
- (d)  $-NR_6R_7$ 、
- (e)  $-NR_6COR_7$ 、
- (f)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (g)  $-NR_6CONHR_7$

から選択される]を形成するか、又は

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は上記に定義の通りであり、基 $X-R_5$ は酸素である、請求項2に記載の化合物。

4. 式I (式中、 $k$ は0又は1であり；

$1+m$ は3に等しく；

$R_1$ は、 $-C_{2-4}$ アルキル- $C(R_8)H-C(R_9)HR_{10}$  [式中、 $R_{10}$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、又は置換フェニル (ここで、置換基はH、 $C_{1-3}$ アルキル又はハロである) であり； $R_8$ は、モノ若しくは二置換フェニル又はナフチル (ここで、置換基は独立に、水素、Cl、F、 $CF_3$ である) であり； $R_9$ は $-NR_6COR_7$  (ここで、 $R_6$ は水素又は $C_{1-3}$ アルキルであり、且つ $R_7$ は置換フェニル (ここで、置換基は水素、Cl、F、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ アルキルであ

る) である] であり；

$R_2$ と $R_3$ 、又は $R_3$ と $R_4$ は、結合して炭素-炭素結合を形成するか、又は、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ独立に、

- (a) N-ピロリジニル、
- (b) 水素、
- (c) ヒドロキシ、
- (d)  $-NR_6C(O)R_6'R_7$ 、又は
- (e) オキソ

であるか、又は

$R_2$ と $R_3$ 、又は $R_3$ と $R_4$ 、又は $R_4$ と $R_5$ は、互いに結合して、

- (1) フラニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) フェニル、
- (5) ピラジニル、
- (6) ピラゾリル、
- (7) ピリジル、
- (8) ピリミジル、

- (9) ピロリル、及び
- (10) チエニル

から選択される単環式環を形成し、該アリール又はヘテロアリール環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a) C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル、
- (b) シアノ、
- (c) ハロゲン、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、
- (f) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は独立に、

- (1) 水素、及び
- (2) C<sub>1-3</sub>アルキル

から選択される)、

- (g) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>、
- (h) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、
- (i) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub>、
- (j) -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>7</sub> (ここで、jは1又は2である)、
- (k) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

- (l) -COR<sub>6</sub>、

(m)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

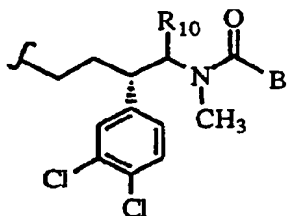
(n)  $-\text{S}(\text{O})_{k'}\text{R}_6$  (ここで、 $\text{R}_6$ は上記に定義の通りであり、 $k'$ は0、1又は2である)

から選択される|を有する請求項3に記載の化合物。

5.  $k$ は0又は1であり；

$l+m$ は3であり；

$\text{R}_1$ は、



であり；

$\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、オキソ又は $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'$ であり；

$\text{B}$ は、フェニル若しくはナフチル又はモノ若しくは二置換フェニル若しくはナフチル (ここで、置換基は $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 又は $\text{F}$ である) であり；

$\text{R}_3$ と $\text{R}_4$ 、又は $\text{R}_4$ と $\text{R}_5$ は、互いに結合してチオフェン又は置換フェニル (ここで、置換基は、

(a) 水素、

(b)  $\text{CH}_3\text{O}-$ 、

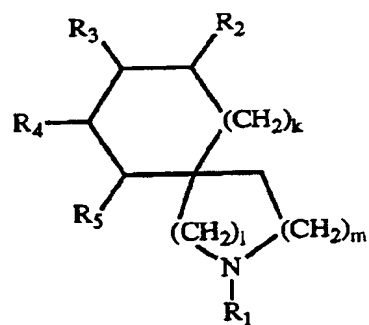
(c)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ 、又は

(d)  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$

である) から選択される環を形成し；且つ

$\text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル又はフェニルである、請求項4に記載の化合物。

6. 式II：



II

式中、 $k$  は0又は1であり；

$l + m$  は2、3又は4に等しく；

$R_1$  は、モノ、二、三若しくは四置換されたC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>又はC<sub>6</sub>直鎖又は分枝鎖アルキルであり、置換基は独立に、

(a) オキソ、

(b) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル、

(7)  $-NR_6COR_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$  は独立に、

(a) 水素、

(b) C<sub>1-6</sub>アルキル又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル (ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキソ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

から選択される)、

(c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナ

フチル(ここで、置換基は独立に、

(1) ヒドロキシ、

(2) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、

(5) トリフルオロメチル

から選択される)、又は

(d) C<sub>1-3</sub>アルキルオキシ

から選択されるか、又は

R<sub>6</sub>' は上記に定義の通りであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は互いに結合して、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]、

(8) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、

(9) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub>、

(10) -NR<sub>6</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sub>7</sub> (ここで、jは1又は2である)

(11)  $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(12)  $-\text{COR}_6$ 、

(13)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(14)  $-\text{OR}_6$ 、

(15)  $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}_6$ 、

(16) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、

(a) ピラジニル、

(b) ピラゾリル、

(c) ピリジル、

(d) ピリミジル、及び

(e) チエニル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]

から選択される]、

(c)  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

(d)  $-\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、

(e)  $-\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、

(f)  $-\text{NR}_6\text{CONHR}_7$ 、

(g)  $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(h)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(i)  $-\text{OR}_6$ 、

(j) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、

- (1) ペンズイミダゾリル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) イソチアゾリル、
- (5) オキサジアゾリル、
- (6) オキサゾリル、
- (7) ピラジニル、

- (8) ピラゾリル、
- (9) ピリジル、
- (10) ピロリル、
- (11) テトラゾリル、
- (12) チアジアゾリル、
- (13) チアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $SCH_3$ 、 $NR_6COR_7$ 、 $CONR_6R_7$ 及び $NR_6R_7$ から選択される]

から選択され、

上記2(c)又は下記3(b)若しくは4(b)に定義の窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよく；

$R_2$ 及び $R_3$ は独立に、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキソ、

(4) チオキソ、及び

(5)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)NR_6'R_7$

からなる群から選択され；



R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、

- (1) 水素、
- (2) 炭素-炭素結合、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキソ、
- (5) チオキソ、若しくは
- (6) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

であるか、又は

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は結合して、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) フラニル、
- (3) イミダゾリル、
- (4) イソオキサゾリル、
- (5) イソチアゾリル、
- (6) オキサジアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) フェニル、
- (9) ピラジニル、
- (10) ピラゾリル、
- (11) ピリジル、
- (12) ピロリル、
- (13) テトラゾリル、
- (14) チアジアゾリル、
- (15) チアゾリル、
- (16) チエニル、及び
- (17) トリアゾリル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a) C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル、
- (b) ハロゲン、
- (c) トリフルオロメチル、
- (d) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、
- (e) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、
- (f) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>、
- (g) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、
- (h) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub>、

(i) -NS(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記最後の定義の通りであり、jは1又は2である)、

(j) -S(O)<sub>k'</sub>R<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記最後の定義の通りであり、k'は0、1又は2である)

から選択される}を有する化合物。

7. kは0又は1であり；

l+mは2、3又は4に等しく；

R<sub>1</sub>は、モノ、二若しくは三置換C<sub>2-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキルであり、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチルから選択される]、

(b) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>' 及びR<sub>7</sub>は独立に、

- (1) 水素、

(2) 未置換又はモノ若しくは二置換 $C_{1-6}$ アルキル（ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから選択される）、

(3) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル又はナフチル（ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから選択される）から選択される]、

(c)  $-NR_6COR_7$ 、

(d)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(e)  $-NR_6CONHR_7$

からなる群から選択され；

$R_2$ 及び $R_3$ は独立に、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、及び

(4)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)NR_6'R_7$

からなる群から選択され；

$R_4$ 及び $R_5$ は結合して、

(1) フラニル、

(2) オキサゾリル、

(3) フェニル、

(4) ピリジル、及び

(5) チエニル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

(a) ハロゲン、

(b) トリフルオロメチル、

(c)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

- (d)  $-NR_6R_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである)、  
 (e)  $-NR_6COR_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである)、  
 (f)  $-NR_6CO_2R_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである)、  
 (g)  $-NR_6CONHR_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである)

から選択される、請求項6に記載の化合物。

8. 式I 式中、 $R_1$  は、

$-C_{2-4}$ アルキル- $C(R_8)H-C(R_9)HR_{10}$  [式中、 $R_8$  は、モノ若しくは二置換フェニル (ここで、置換基は独立に水素、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$  である) であり；

$R_9$  は、 $-NR_6COR_7$  (ここで、 $R_6$  は水素又は $C_{1-3}$ アルキルである) であり；且つ

$R_7$  は、置換フェニル又はナフチル (ここで、置換基は水素、 $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-3}$ アルキル又は $CF_3$  である) である] であり；

$R_2$  及び  $R_3$  はそれぞれ独立に、

- (a) N-ピロリジニル、
- (b) 水素、
- (c) ヒドロキシ、又は
- (d) オキソ

であり；

$R_4$  及び  $R_5$  は互いに結合して、

- (1) ベンゾフラニル、
- (2) フラニル、
- (3) イミダゾリル、
- (4) イソオキサゾリル、
- (5) フェニル、

- (6) ピラジニル、
- (7) ピラゾリル、
- (8) ピリジル、
- (9) ピリミジル、
- (10) ピロリル、及び
- (11) チエニル

から選択される単環式環を形成し、該アリール又はヘテロアリール環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a)  $C_{1-6}$ 直鎖又は分枝鎖アルキル、
- (b) シアノ、
- (c) ハロゲン、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e)  $C_{1-3}$ アルコキシ、
- (f)  $-NR_6R_7$ 、
- (g)  $-NR_6COR_7$ 、
- (h)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (i)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (j)  $-NS(O)_jR_6$  (ここで、 $R_6$ は上記最後の定義

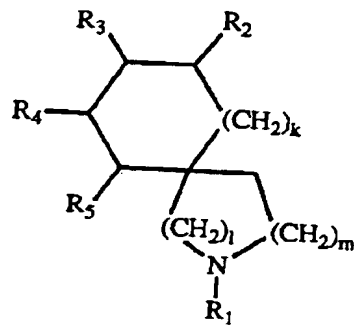
の通りであり、 $j$ は1若しくは2である)、

- (k)  $-CONR_6R_7$ 、
- (l)  $-COR_6$ 、
- (m)  $-CO_2R_6$ 、
- (n)  $-S(O)_{k'}R_6$  (ここで、 $k'$ は0、1又は2である)

から選択され；

$R_{10}$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル又はフェニルである}を有する請求項7に記載の化合物。

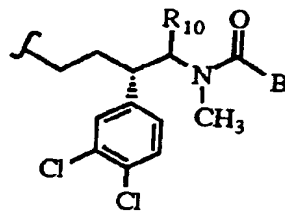
9. 式II:



式中、 $k$  は0又は1であり；

$l + m$  は3であり；

$R_1$  は、



であり；

$R_2$  及び  $R_3$  はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、オキソ又は  $-NR_6C(O)$   $R_6'$   $R_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$  は独立に、

(1) 水素、

(2) 未置換又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル (ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$  アルキル及びフェニルから選択される)、

(3) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル (ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$  アルキル及びフェニルから選択される)

から選択される]

であり；

$B$  は、

(a) フェニル若しくはナフチル、又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくは

はナフチル（ここで、置換基は独立にクロロ、メチル、フェニル又は $\text{CF}_3$ である）、

(b)  $-\text{CH}_2$ フェニル又はモノ若しくは二置換 $-\text{CH}_2$ フェニル（ここで、置換基は独立にフルオロ、クロロ、メチル、フェニル又は $\text{CF}_3$ である）、

(c) ピリジル又はモノ、二若しくは三置換ピリジル（ここで、置換基は独立にクロロ、メチル、フェニル又は $\text{CF}_3$ である）、又は

(d) チオフエン又はモノ若しくは二置換チオフエン（ここで、置換基は独立にクロロ、メチル、フェニル又は $\text{CF}_3$ である）であり；

$\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ は互いに結合して、チオフエン又は置換フェニルから選択される環を形成し、ここで置換基は、

(a) 水素、

(b)  $\text{CH}_3\text{O}-$ 、

(c)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ 、又は

(d)  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$

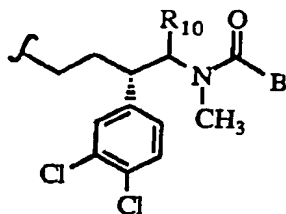
であり；

$\text{R}_{10}$ は、H、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル又はフェニルである}を有する化合物。

10.  $k$ は0又は1であり；

$l+m$ は3であり；

$\text{R}_1$ は、



であり；

$\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、オキソ又は $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})$

)  $R_6$ 、 $R_7$ であり；

Bは、フェニル又はモノ若しくは二置換フェニル若しくはナフチル（ここで、置換基は $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ である）であり；

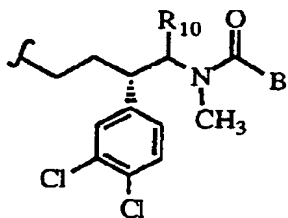
$R_4$ 及び $R_5$ は互いに結合して、チオフェン又は置換フェニル（ここで、置換基は、

- (a) 水素、
- (b)  $CH_3O-$ 、
- (c)  $CH_3SO_2NH-$ 、又は
- (d)  $CH_3SO_2-$

から選択される）から選択される環を形成し；

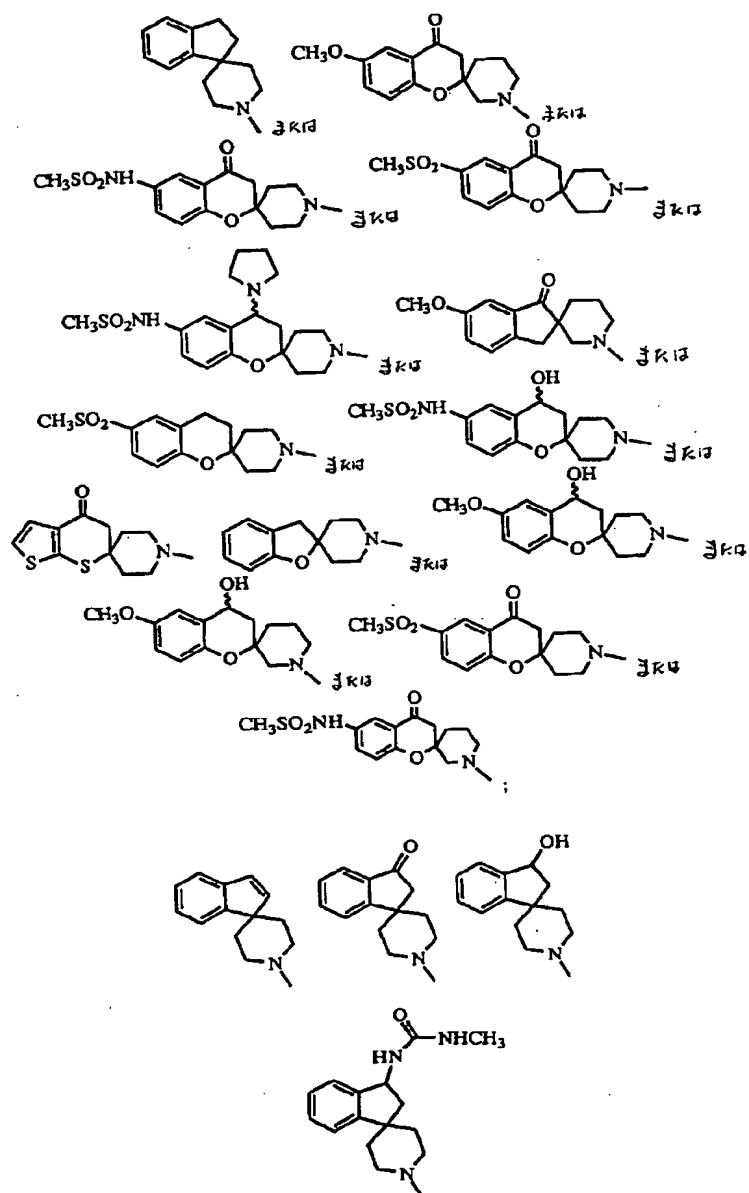
$R^{10}$ は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル又はフェニルである、請求項9に記載の化合物。

11. 式A- $R_1$ 〔式中、 $R_1$ は、



であり、Aは、





であり；

Bはフェニルである]

を有する化合物。

12. 1' - (3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1, 4' -ピペリジン) ；

1' - (3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - ((N-メチル) - 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ブチル) スピロ (1H-イ

ンデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) - 3, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシスピロ [2 H-1-ベンゾピラン-2, 3' -ピペリジン] ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) - 3, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシスピロ [2 H-1-ベンゾピラン-2, 4' -ピペリジン] ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (インダン

- 1, 4' -ピペリジン) ;

1' - (1-オキソ- (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1 H-インデン-1, 4' -ピペリジン) ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - ( (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1 H-インデン-1, 4' -ピペリジン) ;

1' - ( (2) - (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 5 - ( (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1-インダン-1, 4' -ピペリジン) ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - ( (N-メチル) ベンズアミド) オクチル) スピロ (1 H-インデン-1, 4' -ピペリジン) ;

1' - ( (4) - (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (N-メチル) ベンズアミド) オクチル) スピロ (1 H-インデン-1, 4' -ピペリジン) ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - ( (N-メチル) ベンゼンスルホンアミド) ブチル) スピロ [1 H-インデン-1, 4' -ピペリジン] ;

1' - ( (3 S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4

— ( (N-メチル) フラン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) フェノキシカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) フェニルアミノカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) ピリジン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) ピリジン-3-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) ピリジン-4-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) ベンゾチオフエン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリ

ジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) チオフエン-2-アセトアミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル) チオフエン-3-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' — ( (3S) — (3, 4-ジクロロフェニル) — 4 — ( (N-メチル-3

ーメチルチオフエンー2ーカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー((3S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー((Nーメチルー5ーメチルチオフエンー2ーカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー((3S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー((Nーメチルー5ークロロチオフエンー2ーカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー((3S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー((Nーメチルー2, 3ージブromochiofenー5ーカルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー(tーブトキシカルボニル (メチルアミノ) ブチル)ースピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー(Nー(3, 5ージクロロ) ベンゾイルー(メチルアミノ)) ブチル]ースピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー((Nー(3ークロロ) ベンゾイルー(メチルアミノ)) ブチル)ースピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー(Nー(3ートリフルオロメチル) ベンゾイルー(メチルアミノ)) ブチル]ースピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4

ー(Nー(3ーイソプロピルオキシ) ベンゾイルー(メチルアミノ)) ブチル]ースピロ [1H-インデンー1, 4'ーピペリジン] ;

1'ー[3(S)ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4ー(Nー(3ーイソブ

ロピルオキシ) フェニルアセチル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (4-t-ブチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-フェニル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (1-ナフトイル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-ナフトイル (メチルアミノ) ) ブチル] -

スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (4-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2, 3-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-

1, 4' - ピ

ペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 4 - ジメチル) ベンゾイル - (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (2, 5 - ジメチル) ベンゾイル - (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (2, 4 - ジメチル) ベンゾイル - (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (トリフルオロアセチル (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (t - プチルカルボニル (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (1 - アダマンタンカルボニル (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (シクロヘキサンカルボニル (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン) ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3 - メチル) ベンゾイル - (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ジ

メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [インダノン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N-ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジクロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-クロロ-5-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-フルオロ-5-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (1-ナフトイル (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジ

メチル) ベンゾイルー (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-ヒドロキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジメチル) ベンゾイルー (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-アセチルオキシ) インダン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ジメチル) ベンゾイルー (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-メチルアミノカルボニルアミノ) インダン-1, 4'-ピペリジン] ;

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3, 5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイルー (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-エトキシカルボニル) インダン-1, 4'-ピペリジン] ;

及び

1' - [3 (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (ベンゾイル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-エトキシカルボニル) インダン-1, 4'-ピペリジン]

から選択される請求項1に記載の化合物。

13. 医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を含む、治療を要する患者のP物質の作用を拮抗させるための医薬組成物。

14. 医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を含む、治療を要する患者のニューロキニンAの作用を拮抗させるための医薬組成物。

15. 医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を含む、治療を要するヒト以外の哺乳動物のP物質の作用を拮抗させる方法。

16. 治療を要する患者に医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を投与することを含む、ヒト以外の哺乳動物のニューロキニンAの作用を拮抗させる方法。

17. 医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を投与することを含む、治療を要す



るヒト以外の哺乳動物の喘息を治療又は予防する方法。

18. 医薬上許容可能な担体及び請求項1に記載の無毒性治療上有効量の化合物を投与することを含む、治療を要するヒト以外の哺乳動物の嘔吐を治療又は予防する方法。

## 【発明の詳細な説明】

### タキキニン受容体拮抗薬としてのスピロ置換アザ環式化合物

#### 発明の背景

本明細書に開示する発明は、タキキニン受容体拮抗薬として有用なある種のスピロ置換アザ環式化合物に関する。

特に、本明細書に開示する化合物は、ニューロキニン受容体拮抗薬である。

タキキニン類である、P物質（SP）、ニューロキニンA（NKA）及びニューロキニンB（NKB）は、構造的に類似した一群の神経ペプチドに属する。これらはそれぞれ、ニューロキニン-1受容体（NK-1）、ニューロキニン-2受容体（NK-2）及びニューロキニン-3受容体（NK-3）という種類の受容体の作動薬であり、高い親和性をもってタキキニン類と結合し、それぞれSP、NKA及びNKBである天然作動薬によって活性化されるそれらの相対的能力に従ってそのように定義されている。

タキキニン類は、共通のカルボキシル末端配列、Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>を保持することを特徴とする。より特定的には、P物質は、哺乳動物に産生し且つ特徴的なアミノ

#### 酸配列：

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>

を有する生理活性神経ペプチドであり、

ニューロキニンAは以下のアミノ酸配列：

His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>

を有し、

ニューロキニンBは以下のアミノ酸配列：

Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>

を有する。

(Changら, Nature New Biol. 232, 86 (1971) ; D. F. Veberら, 米国特許第4,680,283号)。

ニューロキニン受容体は哺乳動物の神経系（特に脳及び脊髄神経節）、循環系

及び末梢組織（特に、十二指腸及び空腸）全体に広く分布し、多くの多様な生物学的プロセスの調節に関わっている。これには、臭覚、視覚、聴覚、並びに痛覚、運動制御、胃の運動性、血管拡張、唾液分泌及び排尿の感覚受容（B. Pernow, Pharmacol. Rev., 1983, 35, 85-141）が含まれる。NK 1 及び NK 2 受容体のサブタイプは、シナプス伝達（Laneuvilleら, Life Sci., 42: 1295 - 1305 (1988)）に関与している。

P 物質は、血管拡張剤、抑制剤として機能し、唾液分泌を刺激し、且つ毛細管の透過性を増大させる。P 物質はさらに、用量及び動物の疼痛応答性に応じて、動物の無痛覚症及び痛覚過敏症（R. C. A. Fredericksonら, Science, 199, 1359 (1978) ; P. Oehmeら, Science, 208, 305 (1980) を参照されたい）を発生させ得、且つ感覚伝達及び疼痛受容（T. M. Jessell, Advan. Biochem. Psychopharmacol., 28, 189 (1981)）において役割を果たす。特に、P 物質は偏頭痛の疼痛の伝達（B. E. B. Sandbergら, Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009 (1982)）、及び関節炎（Levineら, Science, (1984) 226, 547 - 549を参照されたい）に関わりがあることが示されている。

気道においてNK 1 受容体が微小血管漏出及び粘液分泌に関わりがあり、一方NK 2 受容体は平滑筋の収縮を調節することが示唆されている。さらに、P 物質及びニューロキニン A が共に気道狭窄及び浮腫の誘発に効力を有することが示されている。そのような発見に基づき、P 物質及びニューロキニン A が、喘息のようなアレルギー疾患を含む神経原生炎症の病理発生に関わりがあり得ると考えられる。（Frossardら, Life Sci., 49, 1941 - 1953 (1991) ; Adv

enierら, Biochem. Biophys. Res. Comm., 184 (3) , 1418 - 1424 (1992)）。

実験研究において、感覚神経ペプチド、特にP 物質及びニューロキニン A のようなタキキニン類は、喘息の多くの病態生理学的特徴を引き起こし得る。ニューロキニン A は生体外でヒトの気道の極めて強力な狭窄物質であり、P 物質は気道に粘液分泌を起こさせる。（Barnes P. J., Lancet, 242 - 44ページ (1986) ; Rogers D. R., Aursudkij B., Barnes P. J., Euro J. Pharmacol., 174, 283 - 8

6 (1989) )。

ブラジキニンを吸入すると、喘息患者は気管支狭窄を起こすが、通常の被験者ではそのようなことはない (Fuller R. W., Dixon C. M. S., Cuss F. M. C., Barnes P. J., Am. Rev. Respir. Dis., 135, 176 - 80 (1987) )。ブラジキニン誘発気管支狭窄はある程度抗コリン作用性剤により抑制され、且つブラジキニンは生体外ではヒトの気道の弱い狭窄物質であるに過ぎないので、気管支狭窄反応は部分的には神経反射によって媒介されるのではとの示唆がある。ブラジキニンは迷走神経導入性C線維を刺激し、イヌの気管支狭窄を引き起こす。(Kaufman M. P., Coleridge

H. M., Coleridge J. C. G., Baker D. G., J. Appl. Physio., 48, 511 - 17 (1980) )。モルモットの気道では、ブラジキニンはコリン作用性及び感覚-神経-媒介機序を介して気管支狭窄反応を引き起こす。(Ichinoe M., Belvisi M. G., Barnes P. J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 594 - 99 (1990) )。従って、ヒト気道のブラジキニン誘発気管支狭窄は、部分的には軸索反射機序を介して感覚神経末端から放出されるタキキニンによる可能性がある。臨床実験により、二元NK-1/NK-2拮抗薬(FK-224のような)が喘息患者のブラジキニン誘発気管支狭窄に対して保護的な役割を果たすことが示されている。(Ichinoe, M. ら, Lancet, 340巻, 1248 - 1251ページ (1992) )。

またタキキニン類は、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病などのような胃腸(GI)疾患及びGI管の障害にも関与している。(Mantyhら, Neuroscience, 25 (3), 817 - 37 (1988) 及びD. Regoli, "Trends in Cluster Headache", F. Sicuteriら編, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, 85 - 95ページを参照されたい)。

さらに、P物質が役割を果たし得る関節炎の神経原生機

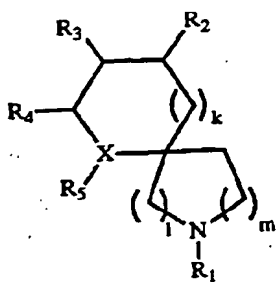
構が存在するとの仮説もなされている (Kiddら, "A Neurogenic Mechanism for Symmetric Arthritis", The Lancet, 1989年11月11日、及びGronbladら, "Neuropeptides in Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoa

arthritis” , J. Rheumatol. (1988) , 15 (12) , 1807 - 10) 。従って、P物質はリウマチ性関節炎及び変形性関節炎のような疾患における炎症性反応に関わりがあると考えられる (O’Byrneら, Arthritis and Rheumatism (1990) , 33, 1023 - 8) 。タキキニン拮抗薬が有用であると考えられる他の疾患領域は、アレルギー症状 (Hameletら, Can. J. Pharmacol. Physiol. (1988) , 66, 1361 - 7) 、免疫調節 (Lotzら, Science (1988) , 241, 1218 - 21, Kimballら, J. Immunol. (1988) , 141, (10) , 3564 - 9及びA. Perianinら, Biochem. Biophys. Res. Commun. , 161, 520 (1989) ) 、血管拡張、気管支痙攣、内臓の反射又は神経細胞調節 (Mantyhら, PNAS (1988) , 85, 3235 - 9) 並びにアルツハイマー型老年痴呆、アルツハイマー病及びダウン症候群における、 $\beta$ -アミロイド媒介神経変性変調の抑制若しくは遅滞 (Yanknerら, Science , (1990) , 250, 279 - 82) である。P物質はまた、多発性硬化症及び筋萎縮性

側索硬化症のような脱髄疾患にも役割を果たし得る [J. Luber-Narodら, 1992年6月28日～7月2日に開催されたC. I. N. P. 第18回会議で提示されたポスター] 。P物質及び／又はニューロキニンA受容体を選択性の拮抗薬は、喘息性疾患の治療にも有用であり得る (Frossardら, Life Sci. , 49, 1941 - 1953 (1991) ; Advenierら, Biochem. Biophys. Res. Comm. , 184 (3) , 1418 - 1424 (1992) ) 。これらの拮抗薬は、嘔吐の治療にも有用であり得る。C. Bountra, K. Bounce, T. Dale, C. Gardner, C. Jordan, D. Twissell及びP. Ward, Eur. J. Pharmacol. , 249, R3 - R4 (1993) “Anti-emetic profile of a non-peptide neurokinin NK1 receptor antagonist, CP-99,994, in the ferret” を参照されたい。

#### 発明の要旨

本発明は、式 I :



I

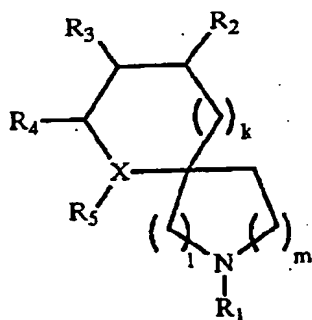
を有する化合物に関する。

本発明はさらに、有効成分としてこれらの新規な化合物を含む医薬組成物並びに特定の疾患の治療における該新規化合物及びその組成物の使用に関する。

本発明の化合物は、タキキニン受容体拮抗薬であり、炎症性疾患、疼痛、偏頭痛、喘息及び嘔吐の治療に有用である。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、式 I :



I

{式中、上記に明示されている窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド ( $N^+O^-$ ) として存在してもよく；

k は0、1又は2であり；

l 及びmはそれぞれ独立に、1、2、3、4又は5であ

り、但し、 $l + m$ は1、2、3、4又は5に等しく；

$R^1$  は、

- (1) 水素、
- (2) 未置換又はモノ、二、三若しくは四置換C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル [ここで、置換基は独立に、
  - (a) ヒドロキシ、
  - (b) オキシ、
  - (c) シアノ、
  - (d) ハロゲン、
  - (e) トリフルオロメチル、
  - (f) フェニル若しくはナフチル、又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル [ここで、置換基は独立に、2 (a) ~ 2 (e) 及び 2 (h) ~ 2 (q) 並びにフェニルから選択される]、
  - (g) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は独立に、
    - (1) 水素、
    - (2) C<sub>1-6</sub>アルキル又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル (ここで、置換基は独立に、2 (a) ~ 2 (e) 及び 2 (h) ~ 2 (q) 並びにフェニルから選択される)、
  - (3) フェニル、又はモノ、二若しくは三置換フェニル (ここで、置換基は独立に、2 (a) ~ 2 (e) 及び 2 (h) ~ 2 (q) から選択される) から選択されるか、又は
    - R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が互いに結合して、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む、未置換又はモノ若しくは二置換5-、6-又は7-員単環式飽和環 (ここで、置換基は独立に、2 (a) ~ 2 (e) 及び 2 (h) ~ 2 (q) 並びにフェニルから選択される) を形成する]、
    - (h) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである]、
    - (i) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである]、
    - (j) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである]、
    - (k) -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りであり、jは1又

は2である]、

(l) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである]、

(m) -COR<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りである]、

(n) -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りである]、

(o) -OR<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りである]、

(p) -S(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub>は上記に定義の通りであり、jは0、1

又は2である]、

(q) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、

(1) ベンズイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソオキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) ピラジニル、

(12) ピラゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ピリミジル、

(15) ピロリル、

(16) キノリル、

(17) テトラゾリル、

(18) チアジアゾリル、

(19) チアゾリル、

(20) チエニル、



## (21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、2 (a) ~ 2 (e) 及び 2 (h) ~ 2 (p) 並びにフェニルから選択される]

から選択され、

上記 2 (g) 並びに下記 3 (g) 及び 4 (g) に

定義の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド (N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>) として存在してもよい]、

(3) 未置換又はモノ、二、三若しくは四置換C<sub>2-8</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルケニル [ここで、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル、

(f) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル [ここで、置換基は独立に、3

(a) ~ 3 (e) 及び 3 (h) ~ 3 (q) 並びにフェニルから選択される]、

(g) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は上記定義の通りである]、

(h) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は上記定義の通りである]、

(i) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は上

記定義の通りである]、

(j) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は上記定義の通りである]、

(k) -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub> は上記定義の通りであり、j は 1 又は 2 である]、

(l) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> [ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は上記定義の通りである]、

(m) -COR<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub> は上記定義の通りである]、

(n) -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> [ここで、R<sub>6</sub> は上記定義の通りである]、

- (o)  $-OR_6$  [ここで、 $R_6$ は上記定義の通りである]、
- (p)  $-S(O)_jR_6$  [ここで、 $R_6$ は上記定義の通りであり、 $j$ は0、1又は2である]、
- (q) ヘテロアリール [ここで、ヘテロアリールは、
- (1) ベンズイミダゾリル、
  - (2) ベンゾフラニル、
  - (3) ベンゾオキサゾリル、
  - (4) フラニル、
  - (5) イミダゾリル、
  - (6) インドリル、
  - (7) イソオキサゾリル、
  - (8) イソチアゾリル、
  - (9) オキサジアゾリル、
  - (10) オキサゾリル、
  - (11) ピラジニル、
  - (12) ピラゾリル、
  - (13) ピリジル、
  - (14) ピリミジル、
  - (15) ピロリル、
  - (16) キノリル、
  - (17) テトラゾリル、
  - (18) チアジアゾリル、
  - (19) チアゾリル、
  - (20) チエニル、
  - (21) トリアゾリル

から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、3 (a) ~ 3 (e) 及び 3 (h) ~ 3 (p) 並びにフェニルから

選択される]

から選択される]、

(4) 未置換又はモノ、二、三若しくは四置換 $C_{2-8}$ アルキニル [ここで、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル、

(f) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル [ここで、置換基は独立に、4

(a) ~ 4 (e) 及び 4 (h) ~ 4 (q) 並びにフェニルから選択される]、

(g)  $-NR_6R_7$  [ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記定義の通りである]、

(h)  $-NR_6COR_7$  [ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記定義の通りである]、

(i)  $-NR_6CO_2R_7$  [ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記定義の通りである]、

(j)  $-NR_6CONHR_7$  [ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は

上記定義の通りである]、

(k)  $-NHS(O)_jR_6$  (ここで、 $R_6$  は上記定義の通りであり、 $j$  は 1 又は 2 である]、

(l)  $-CONR_6R_7$  [ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記定義の通りである]、

(m)  $-COR_6$  [ここで、 $R_6$  は上記定義の通りである]、

(n)  $-CO_2R_6$  [ここで、 $R_6$  は上記定義の通りである]、

(o)  $-OR_6$  [ここで、 $R_6$  は上記定義の通りである]、

(p)  $-S(O)_jR_6$  [ここで、 $R_6$  は上記定義の通りであり、 $j$  は 0、1 又は 2 である]、

(q) ヘテロアリール [ここで、ヘテロアリールは、

(1) ベンズイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、
- (21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は、4 (a) ~ 4 (e) 及び 4 (h) ~ 4 (q) 並びにフェニルから選択される]、

から選択される]

からなる群から選択され；

Xは炭素であり；且つ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は独立に、

- (1) 水素；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) オキソ；及び

(4)  $-NR_6R_7$  [上記のように定義され、窒素は $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか又はN-オキシドとして存在してもよい]からなる群から選択されるか；又は

$R_2$ と $R_3$ 、若しくは $R_3$ と $R_4$ が一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

$R_2$ と $R_3$ 、若しくは $R_3$ と $R_4$ 、若しくは $R_4$ と $R_5$ が結合して、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、

- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) フェニル、
- (12) ピラジニル、
- (13) ピラゾリル、
- (14) ピリジル、
- (15) ピリミジル、
- (16) ピロリル、
- (17) キノリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、
- (21) トリアゾリル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環 [該環は、未置換又は

モノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (a) C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル、
- (b) C<sub>2-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、
- (c) C<sub>2-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキニル、
- (d) シアノ、
- (e) ハロゲン、
- (f) トリフルオロメチル、
- (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、
- (h) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、
- (i) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである)、
- (j) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである)、
- (k) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである)、
- (l) -NHS(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りであり、jは1又は2である)、
- (m) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は上記定義の通りである)、
- (n) -COR<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りである)、
- (o) -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りである)、
- (p) -S(O)<sub>j</sub>R<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub>は上記定義の通りで

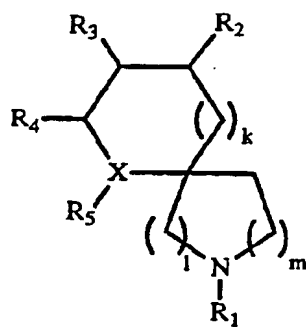
あり、jは0、1又は2である)、

から選択される]を形成するか、又は

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は上記定義の通りであり、X-R<sub>5</sub>は酸素又はS-(O)<sub>i</sub> (ここで、iは0、1又は2である)である}

を有する化合物又は医薬上許容可能なその塩に関する。

他の実施態様において、本発明は、式I：



I

〔式中、上記に表示されている窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又は $N$ -オキシド( $N^+O^-$ )として存在してもよく；

$k$ は0、1又は2であり；

$l$ 及び $m$ はそれぞれ独立に0、1、2、3、4又は5であり、但し、 $l+m$ は1、2、3、4又は5に等しく；

$R^1$ は、

(1) 水素、

(2) 直鎖若しくは分枝鎖 $C_{1-8}$ アルキル、直鎖若しくは分枝鎖 $C_{2-8}$ アルケニル、又は直鎖若しくは分枝鎖アルキニル〔ここで、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル又は $C_{2-8}$ アルキニルは任意にモノ、二、三若しくは四置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d)  $Br$ 、 $Cl$ 、 $I$ 及び $F$ から選択されるハロゲン、

(e) トリフルオロメチル、

(f) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル〔ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

- (3) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル、
- (7) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>'

及びR<sub>7</sub>は独立に：

- (a) 水素、
- (b) C<sub>1-6</sub>アルキル又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル (ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキシ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される)、

- (c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル (ここで、置換基は独立に、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン、

- (5) トリフルオロメチル、

から選択される)、

- (d) C<sub>1-3</sub>アルキルオキシ

から選択されるか、又は

R<sub>6</sub>' は上記に定義の通りであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は結合している窒素と一緒にな



って、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む  
5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは  
は二置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

から選択される)、

- (8)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10)  $-NR_6S(O)_jR_6$  (ここで、j は 1 又は 2 である)、
- (11)  $-CONR_6R_7$ 、
- (12)  $-COR_6$ 、
- (13)  $-CO_2R_6$ 、
- (14)  $-OR_6$ 、
- (15)  $-S(O)_{k'}R_6$  (ここで、 $k'$  は 0、1 又は 2 である)、
- (16) ヘテロアリアル (ここで、ヘテロアリアルは、
  - (1) ベンズイミダゾリル、
  - (2) ベンゾフラニル、
  - (3) ベンゾオキサゾリル、
  - (4) フラニル、
  - (5) イミダゾリル、
  - (6) インドリル、
  - (7) イソオキサゾリル、
  - (8) イソチアゾリル、
  - (9) オキサジアゾリル、
  - (10) オキサゾリル、

- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、
- (21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル、

から選択される)

から選択される]、

- (g)  $-NR_6R_7$ 、
- (h)  $-NR_6COR_7$ 、
- (i)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (j)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (k)  $-NR_6S(O)_1R_7$ 、
- (l)  $-CONR_6R_7$ 、
- (m)  $-COR_6$ 、
- (n)  $-CO_2R_6$ 、

(o)  $-OR_6$ 、

(p)  $-S(O)_k R_6$ 、

(q) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、

(1) ペンズイミダゾリル、

(2) ペンゾフラニル、

(3) ペンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソオキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) ピラジニル、

(12) ピラゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ピリミジル、

(15) ピロリル、

(16) キノリル、

(17) テトラゾリル、

(18) チアジアゾリル、

(19) チアゾリル、

(20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒロドキシ、

- (3) オキソ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

から選択される]

から選択される]

からなる群から選択され;

上記R<sub>1</sub>の2 (g) に定義の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド(N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>)として存在してもよく;

Xは炭素であり; 且つ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は独立に、

- (1) 水素;
- (2) ヒドロキシ;
- (3) オキソ; 及び
- (4) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>又は-NR<sub>6</sub>C(O)-NR<sub>6</sub>'R<sub>7</sub> [ここで、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよい]

からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が結合

して、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、

- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) フェニル、
- (12) ピラジニル、
- (13) ピラゾリル、
- (14) ピリジル、
- (15) ピリミジル、
- (16) ピロリル、
- (17) キノリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、

(20) チエニル、及び

(21) トリアゾリル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環〔ここで、アリール又はヘテロアリール基は、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は、

- (a) 水素、
- (b) 分枝鎖若しくは非分枝鎖、未置換又はモノ若しくは二置換 $C_{1-6}$ アルキル  
(ここで、置換基は水素及びヒドロキシから選択される)、
- (c) ヒドロキシ、
- (d) オキシ、
- (e)  $OR_6$  (ここで、 $R_6$ は上記に定義の通りである)、
- (f) ハロゲン、
- (g) トリフルオロメチル、
- (h) ニトロ、
- (i) シアノ、

- (j)  $\text{NHR}_6$ 、
- (k)  $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、
- (l)  $\text{NHCOR}_6$
- (m)  $\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、
  
- (n)  $\text{NHCO}_2\text{R}_6$ 、
- (o)  $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、
- (p)  $\text{NHS}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、
- (q)  $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_j\text{R}_7$ 、
- (r)  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、
- (s)  $\text{COR}_6$ 、
- (t)  $\text{CO}_2\text{R}_6$ 、
- (u)  $\text{S}(\text{O})_{k'}\text{R}_6$ 、
- (v) ヘテロアリアル (ここで、ヘテロアリアルは、
  - (a) ベンズイミダゾリル、
  - (b) ベンゾフラニル、
  - (c) ベンゾオキサゾリル、
  - (d) フラニル、
  - (e) イミダゾリル、
  - (f) インドリル、
  - (g) イソオキサゾリル、
  - (h) イソチアゾリル、
  - (i) オキサジアゾリル、
  - (j) オキサゾリル、
  - (k) ピラジニル、
  
  - (l) ピラゾリル、
  - (m) ピリジル、
  - (n) ピリミジル、

- (o) ピロリル、
- (p) キノリル、
- (q) テトラゾリル、
- (r) チアジアゾリル、
- (s) チアゾリル、
- (t) チエニル、
- (u) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) 分枝鎖若しくは非分枝鎖、未置換又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル (ここで、置換基は水素及びヒドロキシから選択される)、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキソ、
- (5)  $OR_6$ 、
- (6) ハロゲン、
- (7) トリフルオロメチル、
- (8) ニトロ、
- (9) シアノ、
- (10)  $NHR_6$ 、
- (11)  $NR_6R_7$ 、
- (12)  $NHCOR_6$ 、
- (13)  $NR_6COR_7$ 、
- (14)  $NHCO_2R_6$ 、
- (15)  $NR_6CO_2R_7$ 、
- (16)  $NHS(O)_jR_6$ 、
- (17)  $NR_6S(O)_jR_7$ 、
- (18)  $CONR_6R_7$ 、
- (19)  $COR_6$ 、

(20)  $\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(21)  $\text{S}(\text{O})_k\text{R}_6$ 、及び

(22) フェニル

から選択される)

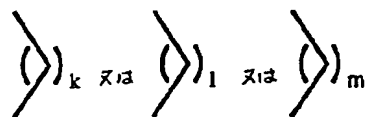
から選択される] を形成するか、又は

$\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  は上記に定義の通りであり、且つ  $\text{X}-\text{R}_5$  は酸素若しくは  $\text{S}-$   
( $\text{O}$ )<sub>i</sub> (ここで、 $i$  は 0、1 若し

くは 2 である)

を有する化合物又は医薬上許容可能なその塩を包含する。

実施例及び図式から明らかなように、式 I における表示：



はそれぞれ、 $(\text{CH}_2)_k$  又は  $(\text{CH}_2)_1$  又は  $(\text{CH}_2)_m$  と等しい。当業者にはわかるように、本明細書に用いられているハロは、クロロ、フルオロ、ブromo及びヨードを含むように意図されている。

本発明を例示する化合物は、

1' - ( (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - ( (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) - 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1, 4'-ピペリジン) ;

1' - ( (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベンズアミドブチル) - 3, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシー-6-メトキシスピロ [2H-1-

ベンゾピラン-2, 3'-ピペリジン] ;

1' - ( (3S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N-メチル) ベン



ズアミドブチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - スピロ  
[2H - 1 - ベンゾピラン - 2, 4' - ピペリジン] ; 及び

1' - ( (3S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - メチル) ベン  
ズアミドブチル) スピロ (インダン - 1, 4' - ピペリジン)

からなる群を含む実施例の化合物である。

本発明の化合物は、タキキニン、特にP物質及びNK A作用の過剰を特徴とする多岐にわたる臨床症状(本明細書に詳細に記載されているような)の予防及び治療に有用である。

これらの症状には、不安神経症、うつ病、精神病及び精神分裂症のような中枢神経系障害; AIDS関連痴呆、アルツハイマー型痴呆、アルツハイマー病及びダウン症候群のような神経変性障害; 多発性硬化症及び筋委縮性側索硬化症のような脱髄疾患並びに糖尿病性又は末梢神経障害、AIDS関連神経障害、化学療法誘発神経障害及び神経痛のような他の神経病理学的障害; 慢性気道閉塞性疾患、気

管支肺炎、気管支炎及び喘息のような呼吸器疾患; 炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、変形性関節症及びリウマチ性関節症のような炎症性疾患; 湿疹及び鼻炎のようなアレルギー; ウルシかぶれのような過敏性疾患; 結膜炎、春季カタルなどのような眼病; 接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ジンマシン及び他の湿疹性皮膚炎のような皮膚疾患; アルコール中毒症のような嗜癲障害; ストレス関連身体障害; 肩手症候群のような反射性交感神経性異栄養症; 気分変調障害; 移植組織の拒絶のような免疫有害反応及び全身性エリテマトーデスのような免疫増強又は抑制に関わる障害; 胃腸(GI)障害及びGI管の疾患、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病及び失禁のような腸の神経調節に関わる障害; 膀胱機能の障害; 強皮症及び好酸球性肝蛭病のような繊維症及び膠原病; 血管拡張及び血管痙攣障害が原因となる血流障害、例えば狭心症、偏頭痛及びレノー病; 並びに、例えば上記のいずれかの症状、特に偏頭痛の疼痛の伝達に起因又は関連する疼痛又は侵害受容が含まれる。従って、これらの化合物は、タキキニン、特にP物質及びNK Aの過剰に関わる生理的障害治療用に容易に適合し得るものである。

本発明の化合物は、疼痛若しくは侵害受容及び／又は炎症、並びに、それらに関連した、例えば糖尿病性若しくは末梢性神経障害及び化学療法誘発神経障害のような神経障害；喘息；変形性関節症；リウマチ性関節症；偏頭痛及び嘔吐のような障害の治療に特に有用である。

これらの疾患のいずれの治療に対しても、式 I の化合物を、経口的、局所的、非経口的に、I C V，吸入スプレーによるか又は直腸内に、医薬上許容可能な慣用の無毒性担体、アジュバント及びベヒクルを含む単位剤形で投与してよい。本明細書に用いられている非経口という用語には、皮下注射、静脈内、筋肉内、槽内注射又は注入技術が含まれる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどのような温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療にも有効である。

有効成分を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、甘味入り錠剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬質若しくは軟質カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤のような経口使用に適当な形態であってよい。経口使用向けの組成物は、当該分野において公知のいずれの医薬組成物製造法に従って製造

してもよく、そのような組成物は、医薬上洗練され且つ風味のよい製剤を提供するために、甘味剤、着色料、着色剤及び保存料からなる群から選択される 1 種以上の成分を含んでいてよい。錠剤は、有効成分と、添加剤として錠剤の製造に好適な医薬上許容可能な無毒性賦形剤とを含む。これらの賦形剤は、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び崩壊防止剤、例えば、コーンスターチ若しくはアルギン酸；結合剤、例えば、スターチ、ゼラチン若しくはアカシアゴム；並びに滑潤剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸若しくはタルクであってよい。錠剤は、剤皮をつけないか、又は公知の技術を用いて剤皮をつけて、胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長期にわたり制御溶出させ得る。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はニステアリン酸グリセリンのような時限物質を用いてよい。錠剤は、米国特許第4,256,108号、第4,1

66,452号及び第4,265,874号に記載の技術によって剤皮をつけ、制御放出用の浸透性治療用錠剤を形成してもよい。

経口使用のための製剤は、有効成分を不活性固体希釈剤、

例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合した硬質ゼラチンカプセル剤、又は有効成分を水若しくは油性媒体、例えば、落花生油、液体パラフィン若しくはオリーブ油と混合した軟質ゼラチンカプセル剤として製造してもよい。

水性懸濁剤は、有効成分と添加剤として水性懸濁剤の製造に好適な賦形剤とを含んでいてよい。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcantゴム及びアカシアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然産リン脂質、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖の脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであつ

てよい。水性懸濁剤はさらに、1種以上の保存料、例えば、エチル、又はn-ブロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1種以上の着色剤、1種以上の着香剤、並びに1種以上の甘味剤、例えばスクロース若しくはサッカリンを含んでいてよい。

油性懸濁剤は、植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、胡麻油若しくはヤシ油、又は液体パラフィンのような鉱油中に有効成分を懸濁することにより調剤してよい。油性懸濁液は、濃厚剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィン若しくはセチルアルコールを含んでいてよい。上記のような甘味剤及び着香剤を加えて風味のよい経口製剤を得ることが可能である。これらの組成物はアスコルビン酸のような

酸化防止剤を加えることにより保存し得る。

水の添加による水性懸濁剤の製造に好適な分散性粉末及び顆粒は、有効成分と、分散若しくは湿潤剤、懸濁化剤及び1種以上の保存料とを混合して得られる。適当な分散若しくは湿潤剤及び懸濁化剤は先に例示したものである。付加賦形剤、例えば甘味剤、着香剤及び着色剤が存在してもよい。

本発明の医薬組成物は、水中油滴型乳剤の形態であって

もよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油若しくは落花生油、又は鉱油、例えば液体パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、天然産ゴム、例えばアカシアゴム若しくはトラガカントゴム、天然産リン脂質、例えば、大豆、レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されるエステル若しくは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、並びに前記の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。乳剤は、甘味剤及び着香剤を含んでいてよい。

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセリール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと配合してよい。そのような製剤はさらに、粘滑剤、保存料並びに着香剤及び着色剤を含んでいてよい。医薬組成物は滅菌注射し得る水性若しくは油性懸濁剤の形態であってよい。この懸濁剤は、先に述べた適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知の技術により調剤し得る。滅菌注射可能な製剤は、非経口的に許容可能な無毒性希釈剤若しくは溶媒中の滅菌注射性溶剤若しくは懸濁剤、例えば、1，3-ブタンジオール溶液であってよい。使用し得る

許容可能なベヒクル及び溶媒には、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、溶媒又は懸濁媒体としては、慣用的に滅菌脂肪油が用いられる。このためには、合成モノ若しくはジグリセリドを含むいずれの無菌脂肪油を用いてもよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が注射可能物質の製造に用いられている。

式Iの化合物は、薬剤を直腸内投与するための座薬の形態でも投与し得る。こ

これらの組成物は、常温では固体であるが直腸温度では液体となり、従って直腸で融解して薬剤を放出する適当な無刺激性賦形剤と薬剤とを混合して製造することが可能である。そのような物質は、ココアバター及びポリエチレングリコールである。

局所使用には、式 I の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、溶剤又は懸濁剤などが用いられる。（このための局所性剤には、口内洗剤及びうがい剤が含まれる。）

タキキニンの過剰に関わる症状の治療に適切な用量レベルは一般に、1日当たり体重 1 kgにつき約0.001~50mgの範囲であり、1回又は複数回に分けて投与してよい。用量レベルが1日当たり約0.01~約25mg/kgの範囲であるのが好ましく、1日当たり約0.05~約10mg/kgの範囲であれば

ばなお好ましい。適当な用量レベルは、1日当たり約0.001~25mg/kgの範囲、1日当たり約0.005~10mg/kgの範囲、又は1日当たり約0.005~5mg/kgの範囲であってよい。この範囲内では、用量は、1日当たり0.005~0.05、0.05~0.5又は0.5~5.0mg/kgであってよい。化合物は、1日に1回~4回、好ましくは1日に1回又は2回の方式で投与してよい。

本発明の製造法をいくつか以下の図式及び実施例で示す。

本発明の化合物を、アザ環式化合物 I [ここで、 $R_1$  は H である] を適切な条件下にアルキル化することにより調製する（図式 1）。文献、より特定的には、Claremon, D. A. らの欧州特許第0 431 943 A2号、Evans, B. E. らの米国特許第5,091,387号、Davis, Lらの米国特許第4,420,485号に記載の方法（それらは全て本明細書に参考文献として組み込むものとする）、並びに Parhamら, Journal of Organic Chemistry, 41, 2628 (1976) に記載の方法を用いて所望のアザ環式出発物質を調製する。上記参考文献に記載されているいずれの化合物も、ニューロキニン拮抗薬ではないと思われる。

このように、アザ環式化合物 I ( $R_1 = H$ ) を適切なア

ルデヒドと合わせ、中間体イミンを化学的（例えば、シアノホウ水素化ナトリウ

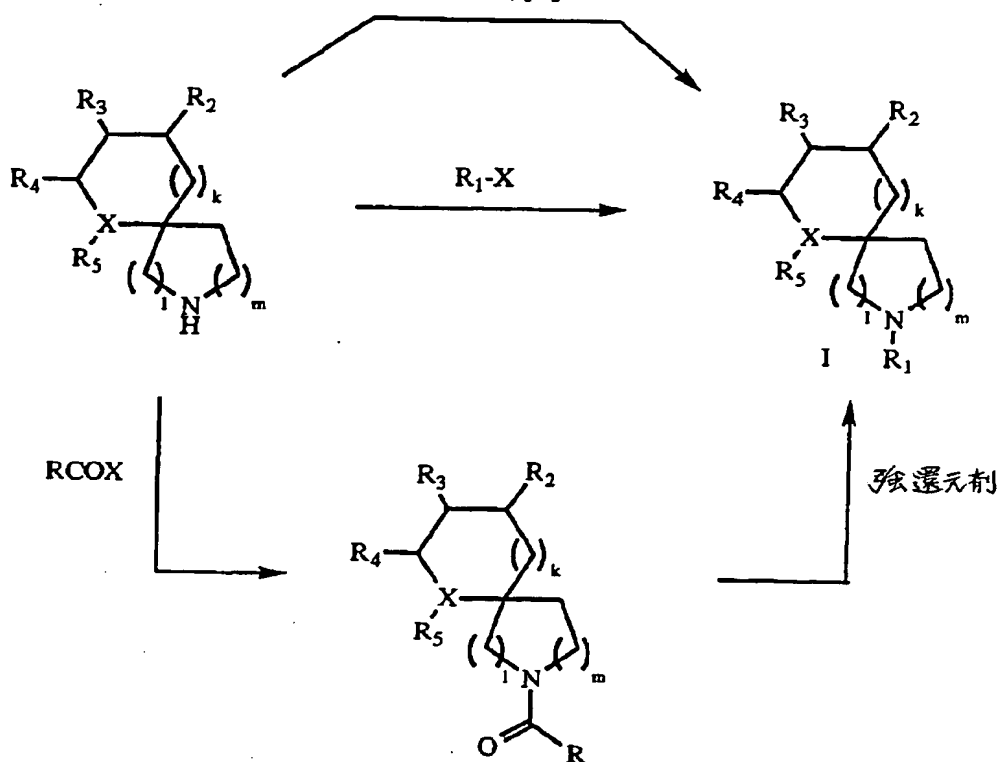
ムを用いて)、又は接触的(例えば、水素及びパラジウム-炭又はラネーニッケル触媒を用いて)に第3級アミンに還元する(図式1)。この反応に必要なアルデヒドは、化学文献において一般的に知られている方法で調製し得る。本発明のための代表的なアルデヒドの調製は、Hale, J. J.; Finke, P. E., MacCoss, M. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2, (1993年2月)に記載されている。

本発明の他の実施態様において、アザ環式化合物I ( $R_1 = H$ ) は、ハロゲン化アルキル又はアルキルスルホン酸エステルでアルキル化(塩基を用いて鉱酸又はスルホン酸副生成物を中和するか又はせずに)して、所望の化合物を得ることができる(図式1)。この反応に必要なハロゲン化アルキル又はスルホン酸アルキルは、化学文献において一般的に知られている方法により調製し得る。本発明のためには、上記のように調製されたアルデヒドをホウ水素化ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化リチウムアルミニウムを用いてアルコールに還元し、生成されたアルコールを、March J. "Advanced Organic Chemi

stry", 第3版, John Wiley & Sons, New York, 382 - 384 ページ (1985) に記載の方法を用いてハロゲン化アルキルに変換するか、又は同出版物の444ページに記載の方法を用いてスルホン酸エステルに変換することができる。

本発明の他の実施態様において、化合物I ( $R_1 = H$ ) をアシル化して第3級アミドを得ることが可能であり、次いで強還元剤(例えば、硫化ジメチルボランを含むジボラン及び水素化リチウムアルミニウム)を用いて還元することにより所望の化合物を得る(図式1)。この反応に必要なアシル化剤は、化学文献において一般的に知られている方法により調製し得る。本発明のためには、上記のように調製されたアルデヒドを、酸中の過マンガン酸塩又は酸化銀のような一般に使用されている試薬を用いて酸化し、得られた酸を酸塩化物又は混合無水物として活性化し、これを用いて化合物I ( $R_1 = H$ ) をアシル化することが可能である。生成されたアミドは、それ自体ニューロキニン拮抗薬であり得るが、水素化リチウムアルミニウムのような強還元剤で還元して第3級アミンにすることも可能である。

図式 1  
R-CHO, [H]



[式中、R<sub>1</sub>は本明細書に定義されていて、R-CH<sub>2</sub>である。]

#### 実施例 1

1' - (3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N-メチル) ベンズアミド  
ブチル) スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

メタノール2mL中に、(3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N-メチル)  
ベンズアミドブタナール125mg (0.36mmol) と、スピロ (1H-インデン-1,4' -  
ピペリジン) ヒドロクロリド107mg (0.48mmol) と、活性化3 A分子ふるい100mg  
とを含む混合物を、THF中1.0Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液1.5mLで処理し  
、室温で20時間に亘って攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、  
反応フラスコと濾過固体とをメタノール (~25mL) で十分に洗浄した。飽和炭酸  
水素ナトリウム溶液 (5 mL) を濾液に加え、その結果として得られたミルク状の  
混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル25mLと水10mLとの間で分配し、層を

分離させた。有機層を硫酸マグネシウム上で脱水し、真空で濃縮した。最初にエーテルを溶離剤として使用し、その後で20:1 v/vエーテル/メタノールを溶離剤として使用して、シリカゲル8g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物146mg (78%) を発泡体とし

て得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。

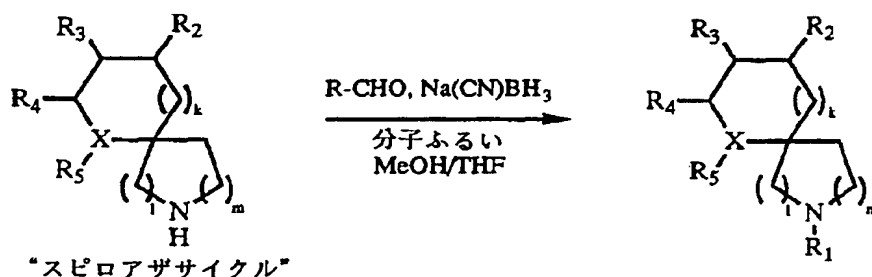
) :

$\delta$  0.80–4.05ppm (18H) , 6.75 (app s, 1H) , 6.79 (app s, 1H) , 6.95–7.50 (12H) 。

2.69及び3.04 ( $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COPh}$ )

質量スペクトル (FAB) : 521 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 519 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) 。

スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン) ヒドロクロリドの代わりに、必要に応じたスピロアザサイクルヒドロクロリド (spiroazacycle hydrochloride) を使用して実施例1の手順と同様の手順によって調製した化合物を、次表にまとめて示す。塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム (40:1:0.1 v/v/v) をクロマトグラフィー溶離剤として使用した。



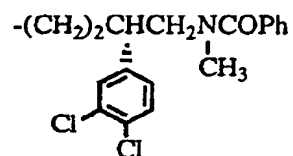
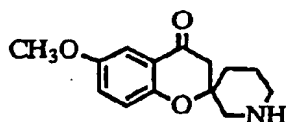


## 実施例

## "スピロアザサイクル"

R1

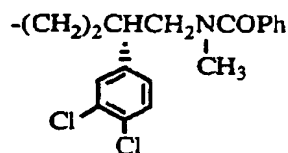
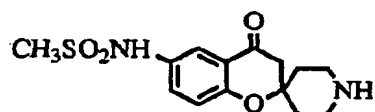
2



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.50-3.75 (20 H), 3.77 (s, 3 H), 6.62-7.43 (11 H).

質量スペクトル (FAB): 583 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

3



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.58-3.95 (24 H), 6.72-7.62 (11 H).

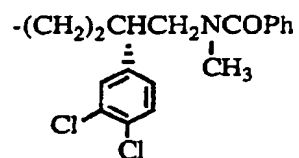
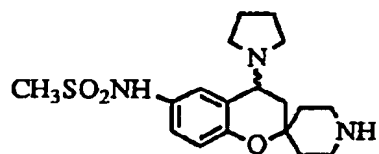
質量スペクトル (FAB): 646 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 644 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

## 実施例

## “スピロアザサイクル”

R1

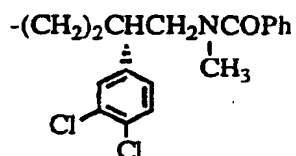
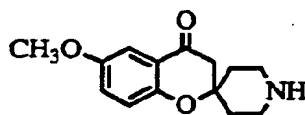
4



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.70-4.18 (33 H), 6.72-7.47 (11 H).

質量スペクトル(FAB): 701 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 699 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

5



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.56-3.57 (20 H), 3.90 (m, 1 H), 6.72-7.43 (11 H).

3.77 ( $\text{CH}_3\text{O}-$ )

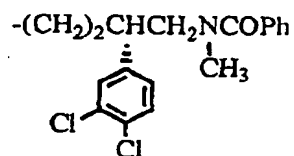
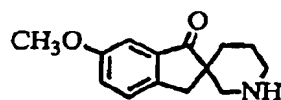
質量スペクトル(FAB): 583 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

## 実施例

## "スピロアザサイクル"

R1

6

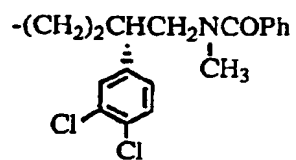
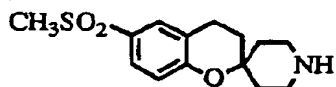


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.39-3.50 (20 H), 6.70-7.40 (11 H).

3.80 ( $\text{CH}_3\text{O-}$ )

質量スペクトル(FAB): 567 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 565 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

7



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.45-3.97 (25 H), 6.73-7.65 (11 H).

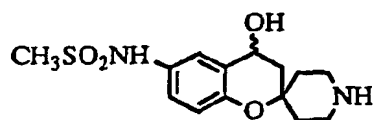
質量スペクトル(FAB): 617 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

## 実施例

## “スピロアザサイクル”

R1

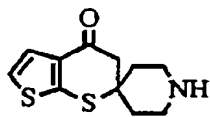
8



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.65-3.60 (24 H), 3.95 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 6.70-7.40 (11 H).

質量スペクトル (FAB): 648 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 646 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

9



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  1.40-3.95 (16 H), 6.70-7.45 (8 H), 7.00 (app s, 1 H), 7.03 (app s, 1 H).

2.67 及び 2.81 ( $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COPh}$ )

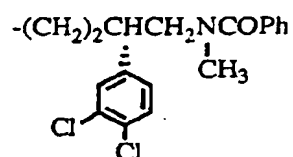
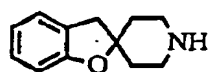
質量スペクトル (FAB): 575 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体), 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$  同位体).

## 実施例

## "スピロアザサイクル"

R<sub>1</sub>

10

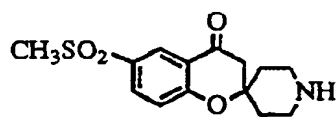


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 1.45-3.95 (17 H), 6.70-7.45 (12 H)

2.69及び2.97 (-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COPh)

質量スペクトル (FAB): 525 (M+H, <sup>37</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体), 523 (M+H, <sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体).

11

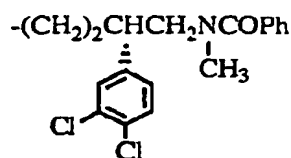
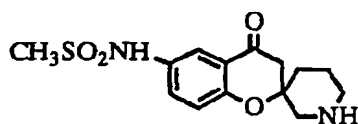


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 1.60-3.95 (23 H), 6.70-7.42 (9 H), 7.98 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.7), 8.41 (d, 1 H, J = 2.32).

質量スペクトル (FAB): 631 (M+H, <sup>37</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体), 629 (M+H, <sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体).

実施例“スピロアザサイクル”R<sub>1</sub>

12



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 1.15-4.00 (24 H), 6.65-7.77 (11 H).

質量スペクトル (FAB): 645 (M+H, <sup>37</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体), 643 (M+H, <sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl 同位体).

実施例13

1' - (3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) -3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

ステップ1 : N-メチル-N- ( (2S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4-ペンテニル) -3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド。

N-メチル (2S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4-ペンテンアミン135mg (0.55mmol) と、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液2mLと、トルエン4mLとを含む急速に攪拌した混合物を、3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド0.35mL (1.9mmol) で処理し、その結果として得られた混合物を室温で20分間に亘って攪拌した。反応混合物をエーテル25mLで希釈し、層を分離させた。有機層を、2.0N水酸化ナトリウム10mLと、2.0N塩酸溶液10mLと、飽和水性塩化ナトリウム溶液10mLとで洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、真空で濃縮した。4:1 v/vヘキサン/エーテルを溶離剤として使用して、シリカゲル12g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物263mg (99%) を油として得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -27.6 (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>, 20°C)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) : δ 2.15-3.85 (5H), 2.71及び3.07 (3H, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COAr), 4.95-5.07 (

$2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.40–5.75 ( $1\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.70–8.50 ( $6\text{H}$ )。

IR (neat) : 1726, 1643, 1470, 1371, 1228, 1122, 993, 905, 681。

質量スペクトル (FAB) : 486 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体), 484 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{NO}$ に関する

計算値 C, 52.08; H, 3.54; N, 2.89

実測値 C, 51.13; H, 3.31; N, 2.45。

ステップ2: 1' – (3–(S)–(3,4–ジクロロフェニル)–4–(N–メチル)–3,5–ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドブチル)スピロ(1H–インデン–1,4'–ピペリジン)。

2:1:1 v/v/v アセトン/tert-ブタノール/水 8mL 中に N–メチル–N–((2S)–(3,4–ジクロロフェニル)–4–ペンテニル)–3,5–ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド (実施例13、ステップ1) 250mg (0.52mmol) を含む溶液を、酸化オスミウム (VIII) 5mg (0.02mmol) で処理した。5分後に、N–メチルモルホリン N–オキシド 91mg (0.77mmol) を加え、その結果として得られた混合物を室温で1.5時間に亘って攪拌した。反応を亜硫酸水素ナトリウム約100mgでクエンチし、最初の体積の25%にまで真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン 50mL と水 20 mL との間で分配し、層を分離させた。有機層を硫酸マグネシウム上で脱水した。水性層を塩化メチレン 25mL

で抽出した。抽出物を脱水し、最初の有機層と組み合わせた。この組み合わせた有機層を真空で濃縮し、粗ジオールを得た。

3:1 v/v THF/水 8mL 中に上記ジオールを含む溶液を過ヨウ素酸ナトリウム 197mg (0.92mmol) で処理した。30分後に、反応混合物をエーテル 50mL と水 25mL との間で分配し、層を分離させた。有機層を脱水した。水性層をエーテル 50mL で抽出し、抽出物を脱水し、最初の有機層と組み合わせた。組み合わせた有機層を真空で濃縮した。残渣を、3:2 v/v エーテル/ヘキサンを溶離剤として使用して、シリカゲル 10g のパッドを通して濾過し、アルデヒド 154mg (61%) を得た。

メタノール 3mL 中に上記アルデヒド 150mg (0.31mmol) とスピロ(1H–インデン

—1,4'—ピペリジン) ヒドロクロリド115mg (0.52mmol) とを含む溶液を、THF 中IMシアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液1.5mLで処理した。混合物を室温で16時間 に互って攪拌した。反応を飽和NaHCO<sub>3</sub> 5mLでクエンチし、その結果として得られた混合物をエーテル30mLと水10mLとの間で分配し、層を分離させた。有機層を脱水した。水性層をエーテル30mLで抽出し、抽出物を脱水し、最初の有機層と組み合わせた。組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。最初に

100:1 v/v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノールを溶離剤として使用し、その次に40:1 v/v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノールを溶離剤として使用して、シリカゲル10g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物134mg (中間体アルデヒドから66%) を発泡体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。  
): δ 1.30–3.90 (15H), 6.73–6.80 (m, 2H), 7.05–7.90 (10H)。

2.72及び3.12 (—CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COAr)

質量スペクトル (FAB) : 656 (<sup>37</sup>Cl+<sup>35</sup>Cl同位体), 654 (<sup>35</sup>Cl+<sup>35</sup>Cl同位体)。

分析: C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Oに関する

計算値 C, 60.47; H, 4.61; N, 4.27

実測値 C, 59.84; H, 4.46; N, 3.97。

#### 実施例14

1' — ((3S) — (3,4-ジクロロフェニル) —4— (N-メチル) ベンズアミドブチル) —3,4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2,3' —ピペリジン]

0℃のメタノール1mL中に1' — ((3S) — (3,4-ジクロロフ

フェニル) —4— (N-メチル) ベンズアミドブチル) —3,4-ジヒドロ-4-オキシ-6-メトキシスピロ [2H-1-ベンゾピラン-2,3' —ピペリジン] (実施例2) 51mg (0.088mmol) を含む溶液を、水素化ホウ素ナトリウム10mgによって処理した。その結果として得られた混合物を室温に温め、30分間に互って攪拌した。反応を2.0N水酸化ナトリウム溶液1.0mLでクエンチし、塩化メチレン3×10mLで



抽出した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、標題化合物53mgを得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる) :  $\delta$  1.40–5.00 (25H), 6.70–7.42 (11H)。

質量スペクトル (FAB) : 585 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体), 583 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

#### 実施例15

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) –4– (N–メチル) ベンズアミドブチル) –3,4–ジヒドロ–4–ヒドロキシ–6–メトキシスピロ [2H–1–ベンゾピラン–2,4' –ピペリジン]

実施例14の手順と同様の手順を使用して、1' – ( (3S) – (3,4

–ジクロロフェニル) –4– (N–メチル) ベンズアミドブチル) –3,4–ジヒドロ–4–オキソ–6–メトキシスピロ [2H–1–ベンゾピラン–2,4' –ピペリジン] (実施例5) から標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる) :  $\delta$  1.40–3.58 (20H), 3.86 (m, 1H), 4.479 (br s, 1H), 6.70–7.41 (11H)。

3.75 (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ –)

質量スペクトル (FAB) : 585 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体), 583 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

#### 実施例16

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) –4– (N–メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (インデン–1,4' –ピペリジン)

無水エタノール2mL中に1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) –4– (N–メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H–インデン–1,4' –ピペリジン) (実施例1) 50mg (0.096mmol) と炭素担持パラジウム (10%) 触媒7.5mgとを含む混合物を、水素雰囲気下で5時間に亘って攪拌した。触媒をセライトのパッド上で濾過し、フラスコと濾過固体をエタノール (20mL) で

十分に洗浄し、濾液を真空で濃縮した。シリカゲル4g上でのフラッシュクロマト

グラフィーによって、標題化合物43mgを油として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。

) :  $\delta$  1.45–4.05 (22H) , 6.80–7.60 (12H) 。

質量スペクトル (FAB) : 523 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 521 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) 。

#### 実施例17

1' – (1-オキソ – (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4- (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1,4' – ピペリジン)

ステップ1 : (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4- (N-メチル) ベンズアミドブタン酸。

1:1 v/vメタノール/1.0N水酸化ナトリウム溶液10mL中に (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4- (N-メチル) ベンズアミドブタナール525mg (1.5mmol) を含む溶液を、新たに調製した酸化銀463mg (2.0mmol) で処理し、その結果として得られた混合物を室温で20時間に亘って攪拌した。反応混合物を

セライトのパッドを通して濾過し、フラスコと濾過固体をメタノール (~25mL) で十分に洗浄した。真空で濾液を最初の体積の~10%になるまで濃縮し、残渣をエーテル50mLと2.0N塩酸溶液50mLとの間で分配し、層を分離させた。有機層を飽和水性塩化ナトリウム溶液25mLで洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、真空で濃縮した。1:1 v/v酢酸エチル/ヘキサン+1%酢酸を溶離剤として使用して、シリカゲル30g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物540mg (98%) を発泡体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。

) :  $\delta$  1.20–4.00 (8H) , 6.70–7.45 (8H) 。

質量スペクトル (FAB) : 368 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 366 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) 。

ステップ2 : 1' – (1-オキソ – (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4- (N-メチル) ベンズアミドブチル) スピロ (1H-インデン-1,4' – ピペリジン)

。

塩化メチレン3mL中に (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4- (N-メチル) ベンズアミドブタン酸 (実施例17、ステップ1) 315mg (0.86mmol) を含む溶液

を、塩化オキサリル0.5mL

とN, N-ジメチルホルムアミド1滴とで処理した。その結果として得られた溶液を室温で20分間に亘って攪拌し、その後で真空で濃縮した。残渣をエーテル10mL中に2回に亘って再溶解し、真空で濃縮した。

塩化メチレン5mL中にこの粗酸塩化物を含む溶液を、0℃の塩化メチレン5mL中にスピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン) 300mg (1.62mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.52mL (3.0mmol) とを含む溶液にゆっくりと加え、その結果として得られた溶液を1時間に亘って低温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル40mLで希釈し、2.0N塩酸溶液20mLと飽和水性炭酸水素ナトリウム20mLと飽和塩化ナトリウム溶液20mLとで洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、真空で濃縮した。溶離剤として最初に7:3 v/v塩化メチレン/酢酸エチルを使用し、その次に1:1 v/v塩化メチレン/酢酸エチルを使用して、シリカゲル25g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物302mg (66%) を発泡体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, ppm, 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。  
):  $\delta$  1.20–2.00 (5H), 2.40–4.70 (11H, 6.79 (app s, 2H), 6.85–7.55 (12H) )。

質量スペクトル (FAB) : 535 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体), 533 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

#### 実施例18

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - (4) - ( (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

ステップ1 : N-メトキシ-N-メチル- (2S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4-ペンテンアミド。

塩化メチレン10mL中に (2S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4-ペンテン酸306mg (1.25mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物202mg (1.50mmol) とを含む混合物を、0℃に冷却し、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド287mg (1.50mmol) で処理した。冷却浴を取り除き、45分後に

、塩化メチレン10mL中にN,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド365mg (3.75mmol) とトリエチルアミン522 $\mu$ l (3.75mmol) とを含む溶液をカニューレを通して加えた。その後、混合物を22℃で4時間に亘って攪拌し、水10mLでクエンチし、塩化メチレン8mLで希釈した。層を分離させ、水性層を塩化メチレン (2 $\times$ 10mL) で抽出した。

組み合わせた有機層をブライン10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。1:9v/v酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して、シリカゲル75g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物319mg (89%) を透明な油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (pentet, 1H) , 2.75 (pentet, 1H) , 3.13 (s, 3H) , 3.52 (s, 3H) , 3.99–4.01 (m, 1H) , 4.96–5.05 (m, 2H) , 5.63–5.70 (m, 1H) , 7.15 (dd, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.41 (d, 1H) 。

質量スペクトル (FAB) :m/z 290 (M+H,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 50%) , 288 (M+H,  $^{37}\text{Cl}+^{37}\text{Cl}$ 同位体, 100%) 。

ステップ2 : (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 5-ヘキセン-2-オン。

脱水テトラヒドロフラン10mL中にN-メトキシ-N-メチル- (2S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4-ペンテンアミド (実施例18、ステップ1) 319mg (1.11mmol) を含む溶液を-70℃に冷却し、メチルリチウム1.0mL (1.40mmol) で処理し、-70℃から-40℃の間で攪拌した。3時間後に、水5mLで反応をクエンチし、酢酸エチル10mLで希釈した。層を分離させ、

有機層を水 (3 $\times$ 10mL) で洗浄した。水性層を酢酸エチル10mLで抽出した。組み合わせた有機層を飽和水性塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。1:3v/v酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して、シリカゲル44g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物250mg (93%) を透明な油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (s, 3H) , 2.36 (pentet, 1H) , 2.72 (pentet, 1H) , 3.64 (t, 1H) , 4.95–5.01 (m, 2H) , 5.55–5.65 (m, 1H) , 7.03 (

dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)。

質量スペクトル (FAB) :m/z 245 (M+H,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 30%), 243 (M+H,  $^{37}\text{Cl}+^{37}\text{Cl}$ 同位体, 50%), 155 (60%), 119 (100%)。

ステップ3 : N-メチル- (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -5-ヘキセン-2-アミン。

メタノール4.0mL中に (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -5-ヘキセン-2-オン (実施例18、ステップ2) 102mg (0.42mmol) とメチルアミンヒドロクロリド170mg (2.52mmol) と

トリエチルアミン234 $\mu$ l (1.68mmol) とを含む混合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム16mg (0.25mmol) で処理し、22℃において20時間に亘って攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 (1.0mL) を加え、その結果として得られたミルク状の混合物を酢酸エチル5.0mLと水5.0mLとで希釈した。層を分離させ、有機層を水 (3 $\times$ 5mL) で洗浄した。水性層を酢酸エチル10mLで抽出した。組み合わせた有機層を飽和水性塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。10.1v/vエーテル/ヘキサンを溶離剤として使用して、シリカゲル42g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、高Rf異性体 (異性体A) 64mgと低Rf異性体 (異性体B) 22mgとを両方とも黄色の油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 異性体A ;  $\delta$  1.04 (d, 3H), 2.29–2.35 (m, 4H), 2.50–2.68 (m, 3H), 4.86–4.95 (m, 2H), 5.48–5.56 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d, 1H) ; 異性体B :  $\delta$  0.86 (d, 3H), 2.32–2.50 (m, 4H), 2.51–2.53 (m, 1H), 2.68–2.73 (m, 2H), 4.88–4.98 (m, 2H), 5.54–5.61 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H)。

質量スペクトル (異性体A) (FAB) :m/z 260 (M+H,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%), 258 (M+H,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

ステップ4 : N-メチル-N- ( (2) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) ) -5-ヘキセニル) ペンズアミド。

脱水塩化メチレン7.0mL中にN-メチル- (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 5-ヘキセン-2-アミン (異性体A) (実施例18、ステップ3) 197mg (0.76mmol) を含む溶液を、-70℃に冷却し、トリエチルアミン160 $\mu$ l (1.14mmol) と塩化ベンゾイル177 $\mu$ l (1.53mmol) とで処理した。冷却浴を取り除き、反応物を22℃で20時間に亘って攪拌した。反応を水3.0mLでクエンチし、塩化メチレン8.0mLで希釈した。層を分離させ、水性層を塩化メチレン (2 $\times$  5mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。1:3 v/v酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して、シリカゲル43g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物261mg (95%) を透明な油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  
 $\delta$  1.38-5.55 (13H) , 6.70-7.38 (9H) 。

質量スペクトル (FAB) : m/z 364 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%) , 362 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%) 。

ステップ5 : (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - (4) - (N-メチル) ベンズアミドペンタナール。

2:1:1 v/v/vアセトン/tert-ブタノール/水4.0mL中に、N-メチル-N- ( (2) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) ) - 5-ヘキセニル) ベンズアミド (実施例18、ステップ4) 261mg (0.72mmol) を含む溶液を、酸化オスミウム (VIII) 1.8mg (0.01mmol) で処理した。5分後に、N-メチルモルホリンN-オキシド128mg (1.08mmol) を加え、その結果として得られた混合物を22℃で2時間に亘って攪拌した。反応を亜硫酸水素ナトリウム84mgでクエンチし、最初の体積の25%になるまで真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン10mLと水15mLとの間で分配し、層を分離させた。水性層を塩化メチレン (2 $\times$  5mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。

3:1 v/v THF/水6mL中に粗ジオールを含む溶液を過ヨウ素酸ナトリウム194mg (0.90mmol) で処理した。30分後に、反応混合物をエチルエーテル10mLと水10mLとの間で分配し、

層を分離させた。有機層を水 (2×10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。エチルエーテルを溶離剤として使用して、シリカゲル76gのパッドを通して残渣を濾過し、標題化合物183mg (70%) を油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  $\delta$  1.33 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.81–2.89 (m, 3H), 3.30–3.50 (m, 2H), 4.90–5.10 (m, 1H), 6.79–7.41 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

質量スペクトル (FAB) :  $m/z$  366 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 45%), 364 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{37}\text{Cl}$ 同位体, 65%), 242 (58%), 162 (100%), 136 (52%), 105 (53%)。

ステップ6 : 1' – (2) – (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 5 – (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1H-インデン-1,4' – ピペリジン)。

メタノール3mL中に (3S) – (3,4-ジクロロフェニル) – (4) – (N-メチル) ベンズアミドペンタナール (実施例18、ステップ5) 70mg (0.19mmol) とスピロ (1H-インデン-1,4' – ピペリジン) ヒドロクロリド62mg (0.28mmol) とを含む混合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム36mg (0.58 mmol) で処理

し、22℃において20時間に亘って攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1.0mL) を加え、その結果として得られたミルク状の混合物を最初の体積の50%になるまで濃縮した。残渣を酢酸エチル20mLと水10mLとの間で分配し、層を分離させた。有機層を水 (3×10mL) で洗浄した。水性層を酢酸エチル10mLで抽出した。組み合わせた有機層を飽和水性塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。5:95 v/v メタノール/塩化メチレンを溶離剤として使用して、シリカゲル43g上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、標題化合物83mg (81%) を白色の発泡体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  $\delta$  1.22–5.11 (20H), 6.68–7.42 (m, 15H)。質量スペクトル (FAB) :  $m/z$  569 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%), 567 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

実施例19

1' - ( (2) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 5 - (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

実施例16の手順と同じ手順を使用して1' - ( (2) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 5 - (N-メチル) ベンズアミド) ペンチル) スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン) (実施例18) から標題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :

$\delta$  1.36-5.28 (24H) , 6.77 (d, 2H) , 7.04-7.40 (m, 13H) 。

質量スペクトル (FAB) :  $m/z$  538 ( $M+H$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%) , 536 ( $M+H$  ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%) 。

実施例20

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - (4) - ( (N-メチル) ベンズアミド) オクチル) スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

実施例18、ステップ2におけるメチルリチウムの代わりにブチルリチウムを使用して、実施例18の手順と同じ手順を使用して、(2S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4-ペンテン酸から、6つのステップで標題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :

$\delta$  0.92 (t, 3H) , 1.20-3.00 (24H) ,

6.69-6.90 (m, 4H) , 7.15-7.41 (m, 10H) 。

質量スペクトル (FAB) :  $m/z$  578 ( $M+H$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%) , 576 ( $M+H$  ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%) 。

実施例21

1' - ( (4) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 1 - (N-メチル) ベンズアミド) オクチル) スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

実施例16の手順と同じ手順を使用して1' - ( (4) - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 1 - (N-メチル) ベンズアミド) オクチル) スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン) (実施例20) から標題化合物を調製した。



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  
 $\delta$  0.92 (t, 3H) , 1.35–2.87 (27H) , 6.75 (d, 2H) , 7.12–7.40 (m, 10H) 。  
 質量スペクトル (FAB) : m/z 580 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%) , 578 ( $\text{M}+\text{H}$  ,  $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%) 。

(例えば実施例13のステップ1又は実施例18のステップ1の場合と同様に) 1  
 ' – [3– ( (S) – (3,4–ジクロロフェニル) ) – 4– (メチルアミノ) プチ  
 ル] –スピロ [1H–インデン–1,4' –

ピペリジン] に対して標準的なアシル化手順を使用して、下記の化合物を調製した。

#### 実施例22

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) – 4– ( (N–メチル) チオフェン–  
 2–カルボキサミドブチル) スピロ [1H–インデン–1,4' –ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/z 140, 197, 227, 229, 383, 525。

#### 実施例23

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) – 4– ( (N–メチル) ベンゼンスル  
 ホンアミドブチル) スピロ [1H–インデン–1,4' –ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/z 140, 197, 227, 229, 383, 555, 557。

#### 実施例24

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) – 4– ( (N–メチル) フラン–2–  
 カルボキサミドブチル) スピロ [1H–インデン–1,4' –ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/z 140, 197, 227, 229, 383, 509, 511。

#### 実施例25

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) – 4– ( (N–メチル) フェノキシカ  
 ルボキサミドブチル) スピロ [1H–インデン–1,4' –ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/z 140, 197, 227, 229, 383, 535, 538。

#### 実施例26

1' – ( (3S) – (3,4–ジクロロフェニル) – 4– ( (N–メチル) フェニルアミ

ノカルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 140, 197, 227, 229, 383, 534, 536。

#### 実施例27

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) ピリジン-2  
-カルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 140, 197, 227, 229, 383, 520, 522。

#### 実施例28

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) ピリジン-3  
-カルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 140, 197, 227, 229, 383, 520, 522。

#### 実施例29

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) ピリジン-4  
-カルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 140, 197, 227, 229, 383, 520, 522。

#### 実施例30

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) ベンゾチオフ  
エン-2-カルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 197, 227, 229, 383, 575, 577。

#### 実施例31

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) チオフェン-  
2-アセトアミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 141, 197, 227, 229, 383, 539, 541。

#### 実施例32

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) チオフェン-  
3-カルボキサミドブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 141, 197, 227, 229, 383, 525, 526。

#### 実施例33

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) - (3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 197, 227, 229, 383, 539, 541。

#### 実施例34

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) - (5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 141, 197, 227, 229, 383, 539, 541。

#### 実施例35

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) - (5-クロロチオフェン-2-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 197, 227, 229, 383, 559, 561 (クラスター)。

#### 実施例36

1' - ( (3S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (N-メチル) - (2,3-ジブromoチオフェン-5-カルボキサミド) ブチル) スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : m/Z 140, 197, 227, 229, 383, 682 (クラスター)。

#### 実施例37

3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (t-ブトキシカルボニル) メチルアミノ) ブタナール

CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 100mL中に3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4-メチルアミノ-1-ペンテン10g (41mmol) を含む溶液を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) 5.8mL (41mmol) と二炭酸ジ-t-ブチル9g (41mmol) とで処理した。5分後に低温浴を取り除き、攪拌を1時間に亘って続けた。反応混合物をCH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> で希釈し、水と1.2NHClと飽和NaHCO<sub>3</sub>とブラインとで洗浄した。この溶液をNa<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>上

で脱水し、濃縮して、残油14.58gを得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  $\delta$  1.36 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 2.60及び2.70 (2s, 3H), 2.8–3.6 (m, 3H), 4.94 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.9–7.4 (m, 3H)。

上記残渣を、アセトン80mLとt-ブタノール40mLと水40mLとの中に溶解した。この溶液に対して、酸化オスミウム (VIII) (4%水溶液) 1mLと4-メチルモルホリンN-オキシド5.15 g (44mmol) とを加えた。26時間に亘って攪拌した後

に、反応を $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 約5gでクエンチし、最初の体積の25%になるまで真空中で濃縮した。残渣を水と1:1エーテル ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) : 酢酸エチル ( $\text{EtOAc}$ ) との間で分配し、層を分離させ、水性層を $\text{Et}_2\text{O}$  :  $\text{EtOAc}$ で抽出した。各々の有機層を水とブラインとで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を通して濾過することによって脱水した。濾液を濃縮して、粗ジオールを得た。

テトラヒドロフラン (THF) 120mLと水40mLとの中に上記ジオールを含む溶液を過ヨウ素酸ナトリウム9.42 g (44mmol) で処理した。2時間に亘って攪拌した後、反応物を $\text{Et}_2\text{O}$  :  $\text{EtOAc}$ で希釈し、水とブラインとで洗浄した。有機層を脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾液を濃縮した。残渣を、30% $\text{EtOAc}$ /ヘキサンを使用した分取LCによって精製し、標題化合物11.74g (3つのステップで83%の収率) を濃厚な油として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  $\delta$  1.38 (s, 9H), 2.69及び2.75 (2s, 3H), 2.6–3.65 (m, 5H), 6.95–7.4 (m, 3H), 9.67 (s, 1H)。

### 実施例38

1' – [3– (S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4– (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ)) ブチル] – スピロ (1H-インデン

– 1,4' – ピペリジン)

メタノール20mL中に3– (S) – (3,4-ジクロロフェニル) – 4– (t-ブトキシカルボニル–メチルアミノ) ブタノール (実施例1) 3.46g (10mmol) を含む

溶液に対して、スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン) ヒドロクロリド 3.1 g (14mmol) と粉末化した4A分子ふるい 3g とを加えた。15分後に、THF 30mL 中に  $\text{NaCNBH}_3$  2.52g (40mmol) を含む溶液を滴状に加えた。若干のガス発生が観察された。反応物を一晩に亘って攪拌した後に、セライトのパッドを通して混合物を濾過し、反応フラスコとセライトのパッドとをメタノールで洗浄した。濾液を約10mLに濃縮し、残渣を飽和  $\text{NaHCO}_3$  と  $\text{Et}_2\text{O} : \text{EtOAc}$  との間で分配した。有機層を水とブラインとで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水した。濾液を濃縮し、残渣を 49:49:2 → 98:0:2  $\text{EtOAc} : \text{ヘキサン} : \text{トリエチルアミン}$  勾配を使用して、フラッシュコラム上でクロマトグラフ分離し、標題化合物 4.05g (79%) を発泡体として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる。) :  $\delta$  1.37 (s, 9H), 1.5–3.6 (m, 15H), 2.63及び2.73 (2s, 3H), 6.70 (d, 1H,  $J=6$  Hz), 6.77 (d, 1H,  $J=6$

Hz), 6.95–7.4 (m, 7H)。

#### 実施例39

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジクロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

ステップA : 1' - [3- ( (S) - (3,4-ジクロロフェニル) ) -4- (メチルアミノ) プチル] -スピロ [1H-インデン-1,4'-ピペリジン]。

低温のトリフルオロ酢酸 (TFA, 5mL) とアニソール 0.2mL とを、1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン) 0.565g (1.1mmol) に加え、この混合物を、発泡体全てが溶解するまで水浴中で攪拌した。結果的に得られた溶液を室温で30分間に亘って攪拌した後に、溶液を真空で濃縮した。残渣を希釈  $\text{NaOH}$  (約0.5N) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  との間で分配し、層を分離させた。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で脱水し、濃縮して、発泡体 0.523g を得、この発泡体を精製せずにその次のステップで使用した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm 範囲はアミド回転異性体と線の広がりによる)

よる。) :  $\delta$  1.7-2.7 (m, 10H) , 2.64 (s, 3H) , 2.88 (s, 3H) , 2.9-3.4 (m, 5H) , 3.70 (s, 2H) , 6.8-7.4 (m, 7H) 。ステップB : 1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジクロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン) 。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1mLとDMF 2滴との中に3,5-ジクロロ安息香酸0.105g (0.55mmol) を含む溶液を、塩化オキサリル $54\mu\text{L}$ で処理した。(ガス発生!) 20分後に溶液を真空中で濃縮し、残渣を、ステップAで得た1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) ) -4- (メチルアミノ) プチル] -スピロ [1H-インデン-1,4' -ピペリジン] 0.152g (0.36mmol) 及び $\text{Et}_3\text{N}$  0.1mL (0.71mmol) と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2mL中で混合した。1時間後に、反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ と水とブラインとで洗浄した。この $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で脱水し、濾過し、濃縮した。10%メタノール-EtOAcを使用する分取TLCによる残渣の精製によって、標題化合物0.18g (収率84%) を発泡体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm範囲はアミド回転異性体と線の広がりとによる。) :  $\delta$  1.6-2.4 (m, 10H) , 2.27 (s, 6H) , 2.6-3.9

(m, 10H) , 2.86 (s, 3H) , 6.6-7.5 (m, 10H) 。

質量スペクトル (FAB) : 589 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 587 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

ステップBで使用した3,5-ジクロロベンゾイルクロリドの代わりに、必要に応じた酸塩化物を使用して、下記の化合物を調製した。

#### 実施例40

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-クロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 555 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体<sup>2</sup> , 553 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) 。

#### 実施例41

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-トリフルオロメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4

1' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 589 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 587 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例42

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-イソプロピルオキシ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 579 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 577 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例43

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-イソプロピルオキシ) フェニルアセチル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 593 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 591 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例44

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (4-t-プチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 577 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 575 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例45

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-フェニル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 597 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 595 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例46

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (1-ナフトイル) - (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 571 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 569 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例47

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-ナフトイル (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 571 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 569 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例48

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (2-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 535 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, M+1) , 533 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, M+1) 。

実施例49

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (4-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 535 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, M+1) , 533 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, M+1) 。

実施例50

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 535 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 533 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, M+1) 。



実施例51

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 549 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 547 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例52

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4- (N- (2,3-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 549 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 547 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例53

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4- (N- (3,4-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 549 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 547 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例54

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4- (N- (2,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 549 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 547 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例55

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) - 4- (N- (2,4-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] - スピロ (1H-インデン-1,4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 549 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 547 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例56

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (トリフルオロアセチル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 512 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 510 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例57

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブチルカルボニル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 501 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 499 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例58

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (1-アダメantanカルボニル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 579 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 577 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例59

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (シクロヘキサンカルボニル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : 527 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 525 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例60

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [インダン-1,4' -ピペリジン]

エタノール1mL中の、1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ (1H-イン

デン-1,4'-ピペリジン) (実施例50) 50mg (0.093mmol) と炭素担持パラジウム (10%) 触媒10mgとを含む混合物を、Parr装置上で水素化した。30分後にセライトのパッドを通して触媒を濾過し、濾過固体をEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、2% Et<sub>3</sub>N/EtOAcを使用した分取TLCによって精製し、標題化合物35mgを発泡体として単離した。

質量スペクトル (FAB) : 537 (<sup>37</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl同位体) , 535 (<sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl同位体)

。

#### 実施例61

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [インデン-1,4' -ピペリジン]

実施例24の手順に従って、1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ (1H-インデン-1,4' -ピペリジン) (実施例51) から、標題化合物を調製した

。

質量スペクトル (FAB) : 551 (<sup>37</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl同位体) , 549 (<sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl同位体)

。

#### 実施例62

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

メタノール2mL中に、3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイル (メチルアミノ) ) プタナール98mg (0.2mmol) と、スピロ [ (3-インダノン) 1,4' -ピペリジン] 44mg (0.22mmol) とを含む溶液を、HOAc 4μLと粉末化した分子ふるい0.2gとで処理した。1時間に亘って攪拌した後に、THF中1M NaCNBH<sub>3</sub> 0.6mLを滴状に加え、その結果として得られた混合物を30分間に亘って攪拌した。反応物をセライトのパッドを通して濾過し、フラスコと濾過固体をEtOAcで洗浄した。濾液をEtOAcで希釈し、

飽和 $\text{NaHCO}_3$ と水とブラインとで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で脱水した。濾液を濃縮し、残渣を、2%  $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$ を使用した分取TLCによってクロマトグラフ分離し、標題化合物51mg (収率38%)を得た。

質量スペクトル (FAB) : ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (3,5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイル (メチルアミノ) ) ブタナールの代わりに、必要に応じたアルデヒドを使用して、同様の手順によって下記の化合物を合成した。

#### 実施例63

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N-ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 537 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 535 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例64

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3

-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 565 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 563 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例65

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 533 ( $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 531 ( $^{35}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例66

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジクロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

ステップA : 1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (メチルアミ

ノ) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリジン] 。

実施例39、ステップAの手順に従って、1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ)) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリ

ジン] 0.58g (1.09mmol) をTFAとアニソールとで処理し、標題化合物0.56gを、ステップBで使用するのに十分なだけ純粋な化合物として得た。

ステップB : 1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジクロロ) ベンゾイル- (メチルアミノ)) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリジン] 。

実施例39、ステップBの手順に従って、上記ステップAで得た1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (メチルアミノ) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリジン] 95mg (0.22mmol) を3,5-ジクロロベンゾイルクロリドと反応させて、標題化合物を得、この化合物を分取TLCで精製した。  
質量スペクトル (FAB) : 607 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 605 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

ステップBの3,5-ジクロロベンゾイルクロリドの代わりに、必要に応じた酸塩化物を使用することによって、下記の化合物を調製した。

#### 実施例67

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-クロロ-5-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ)) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 584 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 582 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

#### 実施例68

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3-フルオロ-5-メチル) ベンゾイル- (メチルアミノ)) ブチル] -スピロ [(3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 622 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 620 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例69

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (1-ナフトイル (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 587 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 585 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例70

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-ヒドロキシ) インダン) -1,4' -ピペリジン]

メタノール3mL中に、1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-インダノン) -1,4' -ピペリジン] (実施例64) 0.384g (0.68mmol) を含む溶液を、 $\text{NaBH}_4$  13mg (0.34mmol) で処理した。更に、 $\text{NaBH}_4$  を13mg (0.34mmol) ずつ45分間の間隔をおいて2回加え、混合物を更に45分間に亘って攪拌した。10% $\text{HCl}$ を数滴加えることによって過剰の $\text{NaBH}_4$ を無効化し、水で希釈し、混合物を $\text{EtOAc}$ で抽出した。有機相を水とブラインとで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水した。濾液を濃縮した後の残渣をフラッシュカラム上でクロマトグラフ分離し、標題化合物0.313g (収率81%) を単離した。

質量スペクトル (FAB) : 567 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 565 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例71

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) プチル] -スピロ [ (3-アセチルオキシ) インダン) -1,4' -ピペリジン]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のアセチルクロリドと $\text{Et}_3\text{N}$ とを用いて、1' - [3- (S) - (3,4-ジ

クロロフェニル) -4- ( (3,5-ジメチル) ベンゾイル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-ヒドロキシ) インダン) -1,4' -ピペリジン] (実施例70) をアシル化することによって、標題化合物を得た。

質量スペクトル (FAB) : 609 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 607 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例72

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ジメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-メチルアミノ-カルボニル-アミノ) インダン-1,4' -ピペリジン]

実施例62の手順によって、3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- ( (3,5-ジメチル) ベンゾイル (メチルアミノ) ) ブタナール (75mg, 0.2mmol) とスピロ [ (3-メチルアミノ-カ

ルボニル-アミノ) インダン-1,4' -ピペリジン] (53mg, 0.22mmol) とを還元的アミノ化し、標題化合物70mg (収率57%) を得た。

質量スペクトル (FAB) : 623 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 621 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

実施例62の手順に従って適切なアルデヒドをスピロ [ (3-エトキシカルボニル) インダン-1,4' -ピペリジン] と反応させることによって、下記の化合物を調製した。

#### 実施例73

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (N- (3,5-ビストリフルオロメチル) ベンゾイル- (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-エトキシカルボニル) インダン) -1,4' -ピペリジン]

質量スペクトル (FAB) : 729 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体) , 727 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

#### 実施例74

1' - [3- (S) - (3,4-ジクロロフェニル) -4- (ベンゾイル (メチルアミノ) ) ブチル] -スピロ [ (3-エトキシカルボニル) インダン) -1,4' -ピペ

リジン]

質量スペクトル (FAB) : 593 ( $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 591 ( $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)

。

上記の各実施例に示した化合物が、NK-1レセプターに関しては1nMから10 $\mu$ Mの濃度範囲において、NK-2レセプターに関しては0.1nMから5 $\mu$ Mの濃度範囲において、NK-3レセプターに関して10nMから10 $\mu$ Mの濃度範囲において、放射性リガンと置換することが確認されている。



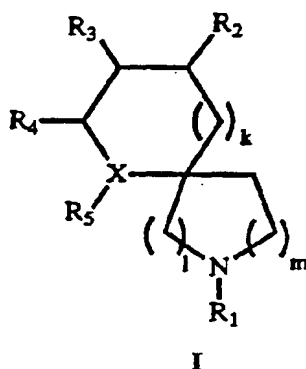
【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年1月13日

【補正内容】

請求の範囲

1. 式I：



{式中、上記に明示されている窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド( $N^+O^-$ )として存在してもよく；

kは0、1又は2であり；

l及びmはそれぞれ独立に、0、1、2、3、4又は5であり、但し、 $l+m$ は1、2、3、4又は5に等しく；

$R^1$ は、直鎖若しくは分枝鎖 $C_{1-8}$ アルキル、直鎖若しくは分枝鎖 $C_{2-8}$ アルケニル又は直鎖若しくは分枝鎖 $C_{2-8}$ アルキニル〔ここで、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル若しくは $C_{2-8}$ アルキニルは、二、三若しくは四置換され、置

換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) Br、Cl、I及びFから選択されるハロゲン、

(d) トリフルオロメチル、

(e) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル〔ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

- (2) ヒドロキシ、
- (3) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル、
- (7) -NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>' 及びR<sub>7</sub>は独立に：
  - (a) 水素、
  - (b) C<sub>1-6</sub>アルキル又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル (ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、

- (2) ヒドロキシ、
  - (3) オキシ、
  - (4) シアノ、
  - (5) ハロゲン、
  - (6) トリフルオロメチル

から選択される)、

- (c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル (ここで、置換基は独立に、

- (1) ヒドロキシ、
  - (2) C<sub>1-3</sub>アルキル、
  - (3) シアノ、
  - (4) ハロゲン、
  - (5) トリフルオロメチル

から選択される)、

- (d) C<sub>1-3</sub>アルキルオキシ

から選択されるか、又は

R<sub>6</sub>' は上記の定義の通りであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択

される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換される（ここで、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

から選択される))、

- (8)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10)  $-NR_6S(O)_jR_7$  (ここで  $j$  は1又は2である)、
- (11)  $-CONR_6R_7$ 、
- (12)  $-COR_6$ 、
- (13)  $-CO_2R_6$ 、
- (14)  $-OR_6$ 、
- (15)  $-S(O)_{k'}R_6$  (ここで、 $k'$  は0、1又は2である)、

(16) ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、

- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、

(20) チエニル、及び

(21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル
- (f)  $-NR_6R_7$
- (g)  $-NR_6COR_7$ 、
- (h)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (i)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (j)  $-NR_6S(O)_iR_7$ 、
- (k)  $-CONR_6R_7$ 、
- (l)  $-COR_6$ 、
- (m)  $-CO_2R_6$ 、
- (n)  $-OR_6$ 、
- (o)  $-S(O)_kR_6$ 、

(p) ヘテロアリアル (ここでヘテロアリー

ルは、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソオキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、

(20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、

- (3) オキソ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される)

から選択される)

から選択される]

からなる群から選択され;

上記R<sub>1</sub> 2 (g) で定義された窒素は、C<sub>1-4</sub> アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub> アルキルで四級化されるか、又はN-オキシド(N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>)として存在してもよく、但し、R<sub>1</sub>上の置換基の一つは-NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>であり;

Xは炭素であり; 且つ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は独立に、

- (1) 水素;
- (2) ヒドロキシ;
- (3) オキソ; 及び
- (4) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>又は-NR<sub>6</sub>C(O)-NR<sub>6</sub>'R<sub>7</sub> [式中、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよい]

からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は結合してアリール又はヘテロアリール環 [ここで、アリール又はヘテロアリール環は、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソオキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) フェニル、

(12) ピラジニル、

(13) ピラゾリル、

(14) ピリジル、

(15) ピリミジル、

(16) ピロリル、

(17) キノリル、

(18) チアジアゾリル、

(19) チアゾリル、

(20) チエニル、及び

(21) トリアゾリル

からなる群から選択され、アリール又はヘテロアリール基は未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は：

(a) 水素、

(b) 分枝若しくは非分枝、未置換又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル（ここで、置換基は水素及びヒド

ロキシから選択される）、

(c) ヒドロキシ、

(d) オキソ、

(e) OR<sub>6</sub>（ここでR<sub>6</sub>は上記最後の定義の通りである）、

(f) ハロゲン、

(g) トリフルオロメチル、

(h) ニトロ、

(i) シアノ、

(j)  $\text{NHR}_6$ 、

(k)  $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

(l)  $\text{NHCOR}_6$ 、

(m)  $\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、

(n)  $\text{NHCO}_2\text{R}_6$ 、

(o)  $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、

(p)  $\text{NHS}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、

(q)  $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_j\text{R}_7$ 、

(r)  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(s)  $\text{COR}_6$ 、

(t)  $\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(u)  $\text{S}(\text{O})_{k'}\text{R}_6$ 、

(v) ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは、

(a) ベンズイミダゾリル、

(b) ベンゾフラニル、

(c) ベンゾオキサゾリル、

(d) フラニル、

(e) イミダゾリル、

(f) インドリル、

(g) イソオキサゾリル、

(h) イソチアゾリル、

(i) オキサジアゾリル、

(j) オキサゾリル、

(k) ピラジニル、

(l) ピラゾリル、



- (m) ピリジル、
- (n) ピリミジル、
- (o) ピロリル、
- (p) キノリル、
- (q) テトラゾリル、
- (r) チアジアゾリル、
- (s) チアゾリル、

- (t) チエニル、
- (u) トリアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は、

- (1) 水素、
- (2) 分枝若しくは非分枝、未置換又はモノ若しくは二置換 $C_{1-6}$ アルキル（ここで、置換基は水素及びヒドロキシから選択される）、

- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキシ、
- (5)  $OR_6$ 、
- (6) ハロゲン、
- (7) トリフルオロメチル、
- (8) ニトロ、
- (9) シアノ、
- (10)  $NHR_6$ 、
- (11)  $NR_6R_7$ 、
- (12)  $NHCO_6R_6$ 、
- (13)  $NR_6CO_6R_7$ 、
- (14)  $NHCO_2R_6$ 、

- (15)  $NR_6CO_2R_7$ 、
- (16)  $NHS(O)_1R_6$ 、

- (17)  $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_i\text{R}_7$ 、
- (18)  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、
- (19)  $\text{COR}_6$ 、
- (20)  $\text{CO}_2\text{R}_6$ 、
- (21)  $\text{S}(\text{O})_k\text{R}_6$ 、及び
- (22) フェニル

から選択される)

から選択される]を形成するか、又は

$\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及び $\text{R}_4$ は上記に定義の通りであり、 $\text{X}-\text{R}_5$ は酸素又は $\text{S}-(\text{O})_i$  (ここで、 $i$ は0、1若しくは2である)である}を有する化合物又は医薬上許容可能なその塩。

2.  $k$ は0、1又は2であり;

$l+m$ は2、3又は4に等しく;

$\text{R}^1$ は、二、三若しくは四置換された $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 若しくは $\text{C}_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキルからなる群から選択され、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [こ

こで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3)  $\text{C}_{1-3}$ アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル、
- (7)  $-\text{NR}_6\text{COR}_7$  [ここで、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_6'$ 及び $\text{R}_7$ は独立に、

(a) 水素、

(b)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル又はモノ若しくは二置換 $\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、

- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキシ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される)、

(c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル(ここで、置換基は独立に、

- (1) ヒドロキシ、
- (2)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン、
- (5) トリフルオロメチル

から選択される)、又は

(d)  $C_{1-3}$ アルキルオキシから選択されるか、又は

$R_6'$  は上記に定義の通りであり、 $R_6$ 及び $R_7$ は互いに結合して、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]、

(8)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(9)  $-NR_6CONHR_7$ 、

(10)  $-NR_6S(O)_jR_7$  (ここで、 $j$  は1又は2である)、

(11)  $-CONR_6R_7$ 、

(12)  $-COR_6$ 、

(13)  $-CO_2R_6$ 、

(14)  $-OR_6$ 、

(15)  $-S(O)_kR_6$ 、

(16) ヘテロアリール [ここで、ヘテロアリールは、

(a) ピラジニル、

(b) ピラゾリル、

(c) ピリジル、

(d) ピリミジル、及び

(e) チエニル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

から選択される]

から選択される]、

(b)  $-NR_6R_7$ 、

(c)  $-NR_6COR_7$ 、

(d)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(e)  $-NR_6CONHR_7$ 、

(f)  $-CONR_6R_7$ 、

(g)  $-CO_2R_6$ 、

(h)  $-OR_6$ 、

(i) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) イソチアゾリル、
- (5) オキサジアゾリル、

- (6) オキサゾリル、
- (7) ピラジニル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) ピリジル、
- (10) ピロリル、
- (11) テトラゾリル、
- (12) チアジアゾリル、
- (13) チアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $SC_1H_3$ 、 $NR_6COR_7$ 、 $CONR_6R_7$ 及び $NR_6R_7$ から選択される]から選択され；

上記の2 (c) 又は以下の3 (b) 若しくは4 (b) に定義の窒素は、 $C_{1-4}$ アルキル若しくはフェニル $C_{1-4}$ アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよく；

Xは炭素であり；且つ

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は独立に、

- (1) 水素；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) オキソ；及び
- (4)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)-NR_6'R_7$  [式中、 $-NR_6R_7$ の窒素

は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよい]

からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は独立に、

(1) 水素；

(2) ヒドロキシ；

(3) オキシ；

(4) 又は結合して、

(1) ベンズイミダゾリル、

(2) イミダゾリル、

(3) イソオキサゾリル、

(4) イソチアゾリル、

(5) オキサジアゾリル、

(6) オキサゾリル、

(7) ピラジニル、

(8) ピラゾリル、

(9) ピリジル、

(10) ピロリル、

(11) テトラゾリル、

(12) チアジアゾリル、

(13) チアゾリル、

(14) トリアゾリル、及び

(19) フェニル

からなる群から選択される環〔該環はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に

(a) C<sub>1-6</sub>直鎖若しくは分枝鎖アルキル、

- (b) ハロゲン、
- (c) トリフルオロメチル、
- (d)  $C_{1-6}$  アルコキシ、
- (e)  $-NR_6R_7$ 、
- (f)  $-NR_6COR_7$ 、
- (g)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (h)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (i)  $-NHS(O)_jR_6$  (ここで  $j$  は 0、1 又は 2 である)、
- (j)  $-S(O)_kR_6$

から選択される] を形成する

からなる群から選択されるか、又は

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記に定義の通りであり、 $X-R_5$  は酸素である、請求項 1 に記載の化合物。

3.  $k$  は 0 又は 1 であり；

$1+m$  は 2、3 又は 4 に等しく；

$R_1$  は、モノ、二若しくは三置換  $C_{2-6}$  直鎖若しくは分枝鎖アルキル [ここで、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3)  $C_{1-3}$  アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される]、

(b)  $-NR_6R_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$  は独立に、

(1) 水素、

(2) 未置換又はモノ若しくは二置換C<sub>1-6</sub>アルキル（ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、C<sub>1-3</sub>アルキル及びフェニルから選択される）、

(3) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル又はナフチル（ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、C<sub>1-3</sub>アルキル及びフェニルから選択される）

から選択される]、

(c)  $-NR_6COR_7$ 、

(d)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(e)  $-NR_6CONHR_7$

から選択される] からなる群から選択され；

Xは炭素であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は独立に、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、及び

(4)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)-NR_6'R_7$ からなる群から選択されるか、又は

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は、一緒になって炭素-炭素結合を形成するか、又は、

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、若しくはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>、若しくはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は結合してアリール又はヘテロアリール環〔該環は、

(1) フラニル、

(2) オキサゾリル、

(3) フェニル、

(4) ピリジル、及び

(5) チエニル



からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に

- (a) ハロゲン、
- (b) トリフルオロメチル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルコキシ、
- (d)  $-NR_6R_7$ 、
- (e)  $-NR_6COR_7$ 、
- (f)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(g)  $-NR_6CONHR_7$

から選択される] を形成し、且つ

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記に定義の通りであり、基  $X-R_5$  は酸素である、請求項 2 に記載の化合物。

4. 式 I {式中、 $k$  は 0 又は 1 であり；

$l+m$  は 3 に等しく；

$R_1$  は、 $-C_{2-4}$  アルキル- $C(R_8)H-C(R_9)HR_{10}$  [式中、 $R_{10}$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、又は置換フェニル (ここで、置換基は  $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル又はハロである) であり； $R_8$  は、モノ若しくは二置換フェニル又はナフチル (ここで、置換基は独立に、水素、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$  である) であり； $R_9$  は  $-NR_6COR_7$  (ここで、 $R_6$  は水素又は  $C_{1-3}$  アルキルであり、且つ  $R_7$  は置換フェニル (ここで、置換基は水素、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$  アルキルである) である] であり；

$R_2$  と  $R_3$ 、又は  $R_3$  と  $R_4$  は、結合して炭素-炭素結合を形成するか、又は、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  はそれぞれ独立に、

- (a)  $N$ -ピロリジニル、
- (b) 水素、

(c) ヒドロキシ、

(d)  $-NR_6C(O)R_6'R_7$ 、又は

(e) オキソ

であるか、又は

$R_2$  と  $R_3$ 、又は  $R_3$  と  $R_4$ 、又は  $R_4$  と  $R_5$  は、互いに結合して、

- (1) フラニル、
- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) フェニル、
- (5) ピラジニル、
- (6) ピラゾリル、
- (7) ピリジル、
- (8) ピリミジル、
- (9) ピロリル、及び
- (10) チエニル

から選択される単環式環を形成し、該アリール又はヘテロアリール環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a)  $C_{1-6}$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、
- (b) シアノ、
- (c) ハロゲン、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e)  $C_{1-3}$ アルコキシ、
- (f)  $-NR_6R_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は独立に、
  - (1) 水素、及び
  - (2)  $C_{1-3}$ アルキル

から選択される)、

- (g)  $-NR_6COR_7$ 、
- (h)  $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (i)  $-NR_6CONHR_7$ 、
- (j)  $-NHS(O)_jR_6$  (ここで、 $j$  は 1 又は 2 である)、

(k)  $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(l)  $-\text{COR}_6$ 、

(m)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

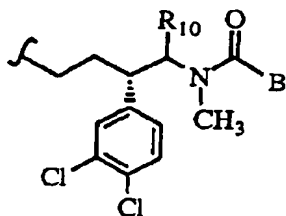
(n)  $-\text{S}(\text{O})_{k'}\text{R}_6$  (ここで、 $\text{R}_6$ は上記最後の定義の通りであり、 $k'$ は0、1又は2である)

から選択される}を有する請求項3に記載の化合物。

5.  $k$ は0又は1であり；

$l+m$ は3であり；

$\text{R}_1$ は、



であり；

$\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、オキソ又は $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_6'\text{R}_7$ であり；

$\text{B}$ は、フェニル若しくはナフチル又はモノ若しくは二置換フェニル若しくはナフチル (ここで、置換基は $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 又は $\text{F}$ である) であり；

$\text{R}_3$ と $\text{R}_4$ 、又は $\text{R}_4$ と $\text{R}_5$ は、互いに結合してチオフェン又は置換フェニル (ここで、置換基は、

(a) 水素、

(b)  $\text{CH}_3\text{O}-$ 、

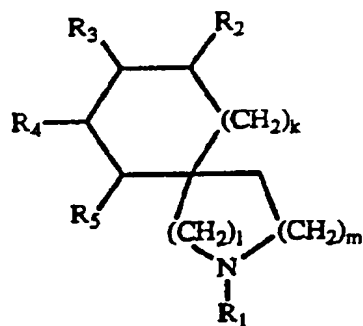
(c)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ 、又は

(d)  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$

である) から選択される環を形成し；且つ

$\text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル又はフェニルである、請求項4に記載の化合物。

## 6. 式II:



II

式中、 $k$  は 0 又は 1 であり；

$l + m$  は 2、3 又は 4 に等しく；

$R_1$  は、二、三若しくは四置換された  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  又は  $C_6$  直鎖又は分枝鎖アルキルであり、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル [ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3)  $C_{1-3}$  アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル、

(7)  $-NR_6COR_7$  [ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$  及び  $R_7$

は独立に、

(a) 水素、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル又はモノ若しくは二置換  $C_{1-6}$  アルキル (ここで、置換基は独立に、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

- (3) オキシ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

から選択される)、

(c) フェニル若しくはナフチル又はモノ、二若しくは三置換フェニル若しくはナフチル(ここで、置換基は独立に、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C<sub>1-3</sub>アルキル、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン、
- (5) トリフルオロメチル

から選択される)、又は

(d) C<sub>1-3</sub>アルキルオキシから選択されるか、又は

R<sub>6'</sub>は上記に定義の通りであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は互いに結合して、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5-、6-若しくは7員単環式飽和環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

から選択される]、

- (8) -NR<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、
- (9) -NR<sub>6</sub>CONHR<sub>7</sub>、
- (10) -NR<sub>6</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sub>7</sub>(ここで、jは1又は2である)
- (11) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

- (12)  $-\text{COR}_6$ 、
- (13)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、
- (14)  $-\text{OR}_6$ 、
- (15)  $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}_6$ 、
- (16) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、
  - (a) ピラジニル、
  - (b) ピラゾリル、
  - (c) ピリジル、
  - (d) ピリミジル、及び
  - (e) チエニル

からなる群から選択され、未置換又はモノ、二若しくは三置換され、置換基は独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

から選択される]

から選択される]、

- (b)  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

- (c)  $-\text{NR}_6\text{COR}_7$ 、
- (d)  $-\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、
- (e)  $-\text{NR}_6\text{CONHR}_7$ 、
- (f)  $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、
- (g)  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、
- (h)  $-\text{OR}_6$ 、
- (i) ヘテロアリアル [ここで、ヘテロアリアルは、
  - (1) ベンズイミダゾリル、

- (2) イミダゾリル、
- (3) イソオキサゾリル、
- (4) イソチアゾリル、
- (5) オキサジアゾリル、
- (6) オキサゾリル、
- (7) ピラジニル、
- (8) ピラゾリル、
- (9) ピリジル、
- (10) ピロリル、
- (11) テトラゾリル、
- (12) チアジアゾリル、
- (13) チアゾリル

からなる群から選択され、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、C<sub>1-6</sub>アルキル、SCH<sub>3</sub>、NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>、CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>及びNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から選択される]から選択され、

上記2(c)又は下記3(b)若しくは4(b)に定義の窒素は、C<sub>1-4</sub>アルキル若しくはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキルで四級化されるか、又はN-オキシドとして存在してもよく、但し、R<sub>1</sub>上の置換基の一つは-NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>であ;

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立に、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキソ、
- (4) チオキソ、及び
- (5) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>又は-NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>'R<sub>7</sub>からなる群から選択され;

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、

- (1) 水素、
- (2) 炭素-炭素結合、

- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキソ、
- (5) チオキソ、若しくは
- (6)  $-NR_6R_7$

であるか、又は

$R_4$  及び  $R_5$  は結合して、

- (1) ベンズイミダゾリル、
- (2) フラニル、
- (3) イミダゾリル、
- (4) イソオキサゾリル、
- (5) イソチアゾリル、
- (6) オキサジアゾリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) フェニル、
- (9) ピラジニル、
- (10) ピラゾリル、
- (11) ピリジル、
- (12) ピロリル、
- (13) テトラゾリル、
- (14) チアジアゾリル、

(15) チアゾリル、

(16) チエニル、及び

(17) トリアゾリル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

- (a)  $C_{1-6}$  直鎖若しくは分枝鎖アルキル、
- (b) ハロゲン、
- (c) トリフルオロメチル、



- (d)  $C_{1-6}$ アルコキシ、  
 (e)  $-NR_6R_7$ 、  
 (f)  $-NR_6COR_7$ 、  
 (g)  $-NR_6CO_2R_7$ 、  
 (h)  $-NR_6CONHR_7$ 、  
 (i)  $-NS(O)_jR_6$  (ここで、 $R_6$ は上記最後の定義の通りであり、 $j$ は1又は2である)、  
 (j)  $-S(O)_{k'}R_6$  (ここで、 $R_6$ は上記最後の定義の通りであり、 $k'$ は0、1又は2である)  
 から選択される}を有する化合物。  
 7.  $k$ は0又は1であり；

$l+m$ は2、3又は4に等しく；

$R_1$ は、二若しくは三置換 $C_{2-6}$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキルであり、置換基は独立に、

(a) フェニル又はモノ、二若しくは三置換フェニル〔ここで、置換基は独立に、

- (1) フェニル、  
 (2) ヒドロキシ、  
 (3)  $C_{1-3}$ アルキル、  
 (4) シアノ、  
 (5) ハロゲン、  
 (6) トリフルオロメチル

から選択される〕、

(b)  $-NR_6R_7$ 〔ここで、 $R_6$ 、 $R_6'$ 及び $R_7$ は独立に、

- (1) 水素、  
 (2) 未置換又はモノ若しくは二置換 $C_{1-6}$ アルキル (ここで、置換基は独立に、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから選択される)、

(3) 未置換又はモノ若しくは二置換フェニル又はナフチル（ここで、置換基は独立に、ヒドロ

キシ、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ アルキル及びフェニルから選択される

）から選択される）、

(c)  $-NR_6COR_7$ 、

(d)  $-NR_6CO_2R_7$ 、

(e)  $-NR_6CONHR_7$

からなる群から選択され；

$R_2$ 及び $R_3$ は独立に、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキソ、及び

(4)  $-NR_6R_7$ 又は $-NR_6C(O)NR_6'R_7$ からなる群から選択され；

$R_4$ 及び $R_5$ は結合して、

(1) フラニル、

(2) オキサゾリル、

(3) フェニル、

(4) ピリジル、及び

(5) チエニル

からなる群から選択されるアリール又はヘテロアリール環

を形成し、該環は、未置換又はモノ若しくは二置換され、置換基は独立に、

(a) ハロゲン、

(b) トリフルオロメチル、

(c)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

(d)  $-NR_6R_7$ （ここで、 $R_6$ 及び $R_7$ は上記最後の定義の通りである）、

(e)  $-NR_6COR_7$ （ここで、 $R_6$ 及び $R_7$ は上記最後の定義の通りである）、

(f)  $-NR_6CO_2R_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである)

、

(g)  $-NR_6CONHR_7$  (ここで、 $R_6$  及び  $R_7$  は上記最後の定義の通りである  
)

から選択される、請求項6に記載の化合物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PC1, US 94/00819																			
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 5 C07D221/20 C07D491/10 C07D495/20 A61K31/445 / /(C07D491/10, 311:00, 221:00), (C07D491/10, 307:00, 221:00), (C07D495/20, 333:00, 333:00, 221:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																			
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)																			
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP, A, 0 431 943 (MERCK AND CO. INC.) 12 June 1991 cited in the application see claims</td> <td>1-4, 6-8, 13-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP, A, 0 445 974 (MERCK SHARP AND DOHME LTD) 11 September 1991 see claims</td> <td>1-4, 6-8, 13-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP, A, 0 450 761 (MERCK AND CO. INC.) 9 October 1991 cited in the application see claims</td> <td>1-4, 6-8, 13-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP, A, 0 004 952 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 October 1979 see claims</td> <td>1, 13-18</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/--</td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP, A, 0 431 943 (MERCK AND CO. INC.) 12 June 1991 cited in the application see claims	1-4, 6-8, 13-18	X	EP, A, 0 445 974 (MERCK SHARP AND DOHME LTD) 11 September 1991 see claims	1-4, 6-8, 13-18	X	EP, A, 0 450 761 (MERCK AND CO. INC.) 9 October 1991 cited in the application see claims	1-4, 6-8, 13-18	X	EP, A, 0 004 952 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 October 1979 see claims	1, 13-18	-/--		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																	
X	EP, A, 0 431 943 (MERCK AND CO. INC.) 12 June 1991 cited in the application see claims	1-4, 6-8, 13-18																	
X	EP, A, 0 445 974 (MERCK SHARP AND DOHME LTD) 11 September 1991 see claims	1-4, 6-8, 13-18																	
X	EP, A, 0 450 761 (MERCK AND CO. INC.) 9 October 1991 cited in the application see claims	1-4, 6-8, 13-18																	
X	EP, A, 0 004 952 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 October 1979 see claims	1, 13-18																	
-/--																			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																			
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																			
Date of the actual completion of the international search  2 May 1994	Date of mailing of the international search report  10. 05. 94																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (- 31-70) 340-3016	Authorized officer  Henry, J																		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 94/00819

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 004 951 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 October 1979 see claims ---	1,13-18
X	EP,A,0 104 632 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 4 April 1984 cited in the application see claims ---	1,13-18
X	EP,A,0 139 138 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2 May 1985 see claims ---	1,13-18
X	WO,A,90 15804 (FISONS CORPORATION) 27 December 1990 see claims ---	1,13-18
X	EP,A,0 311 313 (YAMANOUCHI PHARMACEUTI CO LTD) 12 April 1989 see claims ---	1,13-18
A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 March 1992 see page 3, line 1 - page 4, line 54; claims -----	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 94/00819

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 15-18 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 94/00819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-A- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		JP-A- 4261155	17-09-92
		US-A- 5236921	17-08-93
-----			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/445	A E D	9454-4C	
C 0 7 D 491/107		7019-4C	
495/20		9165-4C	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ			
(72)発明者 マツコス, マルコム アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07728、フリーホールド、ローズ・コート・48			
(72)発明者 ミルズ, サンダー・ジー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07095、ウツドブリツジ、ウツドブリツジ・テラス・13・エー			
(72)発明者 キ, ホンボー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 08820、エデイスン、ワトスン・コート・ウエスト・3			
(72)発明者 シヤー, シュレニツク・ケー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 08840、メツチエン、デニス・コート・25			